



HAL
open science

Recherche de biomarqueurs de la coagulation discriminatifs de l'étiologie bradykinique ou mastocytaire des angioedèmes isolés idiopathiques non histaminergiques

Alizée Guyon Llanos

► **To cite this version:**

Alizée Guyon Llanos. Recherche de biomarqueurs de la coagulation discriminatifs de l'étiologie bradykinique ou mastocytaire des angioedèmes isolés idiopathiques non histaminergiques. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-03004067

HAL Id: dumas-03004067

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03004067>

Submitted on 13 Nov 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Alizée GUYON LLANOS

Le 8 Juin 2018

**Recherche de biomarqueurs de la coagulation discriminatifs de
l'étiologie bradykinique ou mastocytaire des angiœdèmes isolés
idiopathiques non histaminergiques.**

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Du-Thanh Aurélie

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillot Bernard

Assesseurs : Monsieur le Professeur Dereure Olivier
Madame le Docteur Du-Thanh Aurélie
Madame le Docteur Diaz Isabelle

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Alizée GUYON LLANOS

Le 8 Juin 2018

**Recherche de biomarqueurs de la coagulation discriminatifs de
l'étiologie bradykinique ou mastocytaire des angiœdèmes isolés
idiopathiques non histaminergiques.**

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Du-Thanh Aurélie

JURY

Président : Monsieur le Professeur Guillot Bernard
Assesseurs : Monsieur le Professeur Dereure Olivier
Madame le Docteur Du-Thanh Aurélie
Madame le Docteur Diaz Isabelle

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard

DIMEGLIO Alain
DU CAILAR Jacques
DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre

MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHEFORT Henri
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques
MAURY Michèle

MILLAT Bertrand
MARES Pierre
MONNIER Louis
PRAT Dominique
PRATLONG Francine
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
ROSSI Michel
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe - Neurochirurgie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MAUDELONDE Thierry - Biologie cellulaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick - Cardiologie
MOURAD Georges-Néphrologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal-Anesthésiologie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
COURTET Philippe-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEMOLY Pascal-Pneumologie ; addictologie
DEREURE Olivier-Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie -
FRAPIER Jean-Marc-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MONDAIN Michel-Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PAGEAUX Georges-Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2^{ème} classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie

CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
CHANQUES Gérald-Anesthésiologie-réanimation
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DE VOS John-Cytologie et histologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud -Oto-rhino-laryngologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HAYOT Maurice-Physiologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LAVIGNE Jean-Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
MOREL Jacques -Rhumatologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PRUDHOMME Michel-Anatomie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SEGNARBIEUX François-Neurochirurgie
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

DAVID Michel
RAMBAUD Jacques

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie)
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RAMOS Jeanne-Anatomie et cytologie pathologiques
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
STOEBNER Pierre -Dermato-vénéréologie

MCU-PH de 1^{re} classe

ALLARDET-SERVENT Annick-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOULLE Nathalie-Biologie cellulaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel-Hématologie ; transfusion
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LE QUINTREC Moglie-Néphrologie
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MCU-PH de 2^{ème} classe
BERTRAND Martin-Anatomie
BRUN Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
DU THANH Aurélie-Dermato-vénérologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
LESAGE François-Xavier-Médecine et Santé au Travail
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale
COSTA David**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SEGURET Pierre

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
FAILLIE Jean-Luc-
Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
HERLIN Christian -Chirurgie plastique ; reconstructrice et esthétique ; brûlologie
HERRERO Astrid-Chirurgie générale
PANTEL Alix-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie-Thérapeutique, médecine d'urgence ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

A ma Famille

A mon mari et notre fille d'amour, Fleur.

Kevin, tu as été à mes côtés dès le début de mes études et durant toutes ces années tu m'as sans cesse soutenue malgré un rythme de vie qui dépendait des nombreuses heures de révisions, puis de planning d'interne chargé ...

Je sais que tu es fier de ce parcours professionnel, ce qui est important pour moi et je tiens à ce que tu saches que je suis fière d'être ta femme, je me sens aimée au quotidien, tu fais tout ce que tu peux pour rendre ma vie heureuse, (jusqu'à nous fabriquer une maison de rêve de tes propres mains) et tu y parviens avec succès.

Mais le plus merveilleux dans notre vie c'est la famille amoureuse que nous formons avec notre petite princesse Fleur.

Fleur, tu es mon rayon de soleil, penser à toi me fait sourire, me rend la vie douce et c'est magique car il n'y a pas un instant où tu n'es pas dans mes pensées ! Tu es pleine de vie, maligne, pétillante, douce mais surtout coquine, toujours en train de rire et ce rire ... je fonds ! Tu es le démon de mes nuits mais tu es l'ange de ma vie, ce qui en fait une belle vie ! Je vous aime tellement fort et pour toujours, merci d'exister ...

A mes parents.

Merci de m'avoir permis de faire de si longues mais surtout belles études, vous m'avez appris à apprendre et à aimer apprendre dès petite, de l'apprentissage de l'alphabet avec maman, aux séries d'exercices de maths avec papa ! entre rire et larmes !!!

Puis affronter le concours n'aurait pas été pareil sans les retours sur Montpellier rassurants du dimanche soir avec papa et les vendredi ménage, courses et jolis cadeaux de maman.

Papa, si tu n'avais pas incisé des kystes... à même notre canapé en urgence le dimanche quand j'étais petite, la médecine ne m'aurait sûrement pas inspirée autant ! J'étais fan !

Maman, si tu n'avais pas râlé après les fameuses urgences de papa je n'aurais sûrement pas choisi cette belle spécialité de dermatologie sans urgence, qui me permet d'élever ma fille dans un cocon comme je l'ai été grâce à toi !

Merci de nous faciliter la vie au quotidien et d'être tellement affectueux et présents avec ma petite Fleur.

A mon frère, Jordan et ma belle-sœur, Jade.

Mon petit Jojo, on a grandi ensemble, on a fait un peu de colloc étudiante, on cohabite presque en ce moment, t'es quasi marié à mon mari et surtout on s'aime alors je suis sûre qu'on continuera à vivre nos vies côte à côte, forts et soudés dans nos différences et nos complémentarités ! Merci de mettre de l'originalité, du piquant, de la fantaisie là où je pourrais être un peu trop terre à terre mais tu sais quand même qu'il faut toujours écouter la raison de ta grande sœur ;)

Jadoune, merci de faire partie de notre famille, tu es une belle-sœur en or et alors une tatie d'Amour plus que formidable. On n'a jamais autant languie le mois de septembre !!!

A ma petite sœur, Odéïs

Tellement de bonheur de t'avoir vue débarquer dans ma vie ! Cela a été dur de partir à Montpellier, chaque semaine tu grandissais tellement mais heureusement qu'on avait nos vendredi soir télé pour se rattraper !!! Et maintenant que tu as bien grandi je suis fière de toi et c'est tellement bon de t'avoir mon mini double, on est mieux que des copines et tu m'offres la jeunesse éternelle, Merci ;)

A ma marraine

Merci d'être toujours près de moi, tu accomplies ta tâche de marraine à la perfection. Toujours disponible et aimante, et je n'oublie pas les soupes de poissons et autres qui m'ont accompagnées tout le long de mes études !!!

A ma cousine, Lara, à Fabien, à ma filleule, Anaë, à mon petitou, Gauthier.

Une cousine comme une grande sœur à qui on peut se confier, à qui on voudrait ressembler grâce à qui on a la meilleure filleule et le meilleur petit neveu dont on peut rêver. Et merci à toi Fabien de les aimer !

A la famille Melendez

Pour les beaux moments de notre enfance partagée... et aujourd'hui pour apporter tant d'affection à ma petite Fleur !

A mes oncles et leur famille

Pour leur gentillesse

A mon parrain et ma parraine

Pour être toujours présents et attentionnés.

A mes beaux-parents, Monique et Hervé,

Merci pour vos témoignages d'affection et de gentillesse, je me sens en famille à vos côtés...

A tous les membres de la famille que je ne peux citer vu votre grand nombre !

Les tontons, tatas, cousins cousines, petits cousins cousines et les enfants, une belle famille !

A mes étoiles parties trop tôt

Tonton Fredo, tellement de choses au quotidien qui ne me font cesser de penser à toi et toujours avec le sourire même si mon cœur est bien lourd. Ton frottement de main de manque aujourd'hui !

Freddy, à tous les fous rires qu'on aurait pu avoir encore...

A ma mamie et mes papis, je pense souvent à vous, vous m'avez apporté beaucoup d'amour et je suis sûre que vous regardez un peu de là-haut ce moment avec fierté ...

A Éric, merci de m'avoir fait découvrir ta passion pour le volley et d'avoir été fier que je réussisse dans ces études de médecine. Je suis d'autant plus triste que le destin a voulu que tu sois le premier à m'appeler Docteur...

Aux amis de famille,

Toujours présents, affectueux et pleins de bons conseils.

A mes amis

Odeline, ce début en groupe d'intégration nous a donné un externat plein d'amitié, de complicité, de soirées gossip, de partage de repas (dont le fameux gratin de ton papi) qui ont permis de rendre stages et révisions toujours plus agréables. Merci que cette amitié dure malgré la distance et merci d'être devenue ce super docteur à la grey's anatomy !

A mes copines de toujours depuis les bancs de la maternelle ou un peu plus tard pour certaines, c'est tellement bon de rire autant quand on est ensemble...

Mathilde que les soirées tequila ne prennent jamais fin comme notre jeunesse éternelle ! que nos maris et nos filles ;) s'aiment toujours !

Maud, Valou, Astrid, Simelise, Charlotte, Laet, Sandra, merci de votre présence et de notre affection sans faille mais aussi merci d'avoir des maris fabuleux et des enfants exceptionnels pour suivre la lignée ;)

A mes amis de presque toujours !

Béné et Aurélien, merci d'être de fidèles amis, pour nos papotages et le partage de festivités ! Julie, Antho, Justine, Guillaume, Léa, Pierre merci pour votre amitié et tous les bons moments passés ensemble,

Merci à tous d'avoir des enfants fabuleux !

A tous les amis ici présents, passés et futurs, avec qui on passe de merveilleux moments.

Aux membres de mon jury

A Monsieur le Professeur Guillot,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury, merci de m'avoir accueilli dans votre service et de votre disponibilité tout au long de l'internat..., vous faites preuve de beaucoup d'empathie envers vos patients, grâce à vous l'annonce d'une maladie n'en est que plus douce.

A Madame le Docteur Aurélie Du-Thanh,

Merci de m'avoir confié ce beau projet, bien que laborieux sur la durée, j'en suis d'autant plus fière d'arriver à en « finaliser » une partie... Les contre temps qui se sont mis sur notre parcours n'ont pas empêché que tu sois toujours enthousiaste, motivée, positive et surtout très aidante ce qui m'a donné l'espoir mais surtout l'envie d'en sortir quelque chose de positif. Merci aussi d'avoir toujours eu un moment pour papoter et de rendre ça léger !

A Monsieur le Professeur Dereure,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury, et surtout merci pour ces années de formation. Vous mettez du piquant dans le quotidien et la réflexion des internes, vous nous apprenez à tout intellectualiser, que ce soit un lymphome cutané rarissime ou une simple pédiculose.

Au Docteur Diaz,

Merci pour la gentillesse avec laquelle vous avez effectué le travail pour cette thèse malgré tous les aléas organisationnels qui se sont mis en travers de votre chemin.

Aux médecins qui m'ont beaucoup appris tout le long de l'internat

A Monsieur le Professeur Bessis,

Merci pour la clinique, tellement de belles pathologies rencontrées en HDJ, merci de continuer à être disponible pour les avis pédiatriques ... et surtout pour m'avoir appris à parler aux mamans qui adorent que la lésion de leur enfant ne soit juste qu'une « curiosité ».

A Monsieur le Professeur Meunier

Merci pour votre gentillesse, votre compréhension, et aussi votre attachement à ma belle ville de Sète !

A Madame le Docteur Raison-Peyron,

Nadia, un grand merci pour votre collaboration à ce projet de thèse, notamment pour l'inclusion de nombreux patients et merci aussi bien sûr pour votre aide en allergologie ... durant l'internat.

A Madame le Docteur Girard,

Céline merci pour ta bonne humeur et ta disponibilité, que ce soit pour les patients mais aussi pour ton aide envers les internes, les petits débriefings en hospit étaient toujours les bienvenus!

A Monsieur le Docteur Dandurand,

Merci pour votre gentillesse et votre implication à nous former.

A Madame le Docteur Marque,

Merci pour ton approche en dermatologie pédiatrique ainsi que pour ta disponibilité.

A Monsieur le Docteur Stoebner,

Merci de m'avoir fait débiter en chirurgie, je n'oublierai jamais l'exérèse de ma première loupe !

A Madame le Docteur Ovtchinnikoff,
Bernadette, Merci pour votre gentillesse et votre finesse chirurgicale.

A Monsieur le Docteur Bourrain
Merci pour votre disponibilité et votre sympathie.

A Madame le Docteur Lesage
Merci pour ta gentillesse et ton aide en Dermoscopie.

A Monsieur le Docteur Oziol et le service de médecine interne Biterroise
Pour ce stage sympathique et qui m'a permis d'être un peu un « vrai » docteur !

A Monsieur le Professeur Roger et le service d'anatomopathologie de Nîmes
Pour leur patience et leur indulgence.

A mon ami le Docteur Febraro et le service de gynécologie-pédiatrie de Sète
Pour m'avoir permis de faire ce stage d'organisation particulière mais d'autant plus intéressant. William merci pour tout mais surtout de m'avoir fait être chirurgienne, 7 heures au bloc un jour de match de l'Italie en coupe du Monde, je m'en souviendrai toujours !

A mon amie le Docteur Coste,
Nadia, Merci de m'avoir appris la réalité de mon métier au quotidien, d'avoir eu confiance en moi en me confiant tes patients, de m'avoir rendu le passage à la vraie vie active facile en ayant le bonheur de m'organiser à mon rythme pour profiter à fond de mon rôle de maman !

A mes chefs de clinique

Au Docteur Pallure
Valérie, ce premier jour de dermatologie a été épique ! Tu avais peur de me voir arriver dans cette belle et complexe unité d'HDJ et moi aussi je t'avoue, mais personne n'aurait su me mettre plus dans le bain que toi ! J'ai tellement appris à tes côtés et dans tous les domaines, de la belle clinique à la rigueur perfectionniste sans oublier l'implication auprès des patients et vu que tes journées durent plus de 24h ;) on avait en prime aussi le temps de rire !

Au Docteur Eberst
Éléonore, merci pour m'avoir beaucoup appris sur la réflexion et la prise en charge globale d'un patient, et de savoir que prendre un avis n'est jamais de trop ! Mais merci surtout pour avoir rendu gaie et plaisant ce stage pourtant difficile émotionnellement !

Au Docteur Garcia
Caroline, merci de m'avoir laissée autonome tout en étant toujours là pour vérifier ma prise en charge, ce téléphone m'a rendue folle mais avec le recul c'était vraiment top !

Au Docteur Gil-Biste
Déborah, merci pour ta gentillesse et ton aide à la consultation !

Aux Docteurs Pernet et Maury
On n'a pas vraiment travaillé ensemble mais merci pour votre aide à chaque fois que j'en ai eu besoin.

A mes co-internes

Mathilde,

Tu as été ma sauveuse quand j'ai débarqué plus que novice en HDJ ! merci de m'avoir tant aidé et d'avoir été mon amie, bien que difficile ce stage est un super souvenir ! certaines phrases sont gravés dans ma mémoire, j'en ris encore dommage que je ne puisse pas les écrire sur cette thèse !

Chloé,

Je te considère plus comme co-interne car dans ce premier stage en HDJ on a partagé des galères mais aussi tellement de fous rires ! mais merci aussi d'avoir été une super chef pour ce 2ème stage en HDJ qui m'a été plus léger !

Vincent,

Merci pour avoir été un super co-interne, tu as supporté mon débit de parole plutôt record, t'as failli te reconvertir en wedding-planner, on a réussi à rire des situations les plus glauques et encore aujourd'hui je ne peux plus prescrire de cold cream !

Marion,

Merci d'être aussi drôle que sérieuse, les stages avec toi ont été cool mais les déjeuner sur le pouce à papoter le sont encore plus!

Clara,

Une non dermato ça fait du bien aussi ! merci d'être passée de co-interne à amie et maintenant que t'es presque Sétoise alors là c'est royal !

Nausicaa,

Merci pour les fou rires, biatchages et autres spécialités dermato qu'on a pu partager et qui me manquent !

Julie, Anne, Florence, Aurélie, Marie, Aline, Justine, Louisa, Aurélie, Anne-Sophie, Elsa, Valérie, Astrid, Julie, Annelies, Amandine, Ondine, Marion, Nihal, Jérôme et les plus jeunes ...

Pour avoir partagé stages, formations, DU, de nombreux staff du lundi plutôt épiques, des RCP parfois longues, des repas labos ou autres EPU dans une ambiance toujours sympa !

Aux équipes IDE, soignants et secrétaires.

Je ne peux pas toutes vous citer mais il a été très agréable de travailler avec vous, ça va me faire bizarre de ne plus revenir vous croiser dans les couloirs !

Une mention spéciale à Sylvie et Danielle, les « mamans » d'HDJ, et à Claude, Émilie, Jennifer, Céline d'allergologie pour leur aide pour ma thèse !

A Hélène et Rézlène mes secrétaires à Agde pour leur aide et gentillesse au quotidien.

Aux personnes qui ont aidé à la réalisation de ce projet

Aux membres du service d'Hématologie biologique qui ont apporté leur contribution à l'analyse des résultats de cette thèse.

Au Docteur Thibaut Mura pour m'avoir expliqué comment réaliser mes statistiques.

Aux patients pour avoir accepté de participer à cette étude

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS FRANCAISES	16
INTRODUCTION	17
Définition des angioœdèmes.....	17
Jusqu'à 7,4% de la population générale peut présenter au moins un épisode d'angioœdème.....	17
Les angioœdèmes sont une manifestation clinique recouvrant plusieurs étiologies.....	17
Lorsqu'ils sont associés à une urticaire superficielle, il s'agit d'AE d'origine mastocytaire	17
Lorsqu'il n'y a jamais d'US associée, les AE sont dits « isolés » et peuvent être médiés par différentes molécules	18
La prise en charge des AE isolés récurrents dépend de leur étiologie.....	22
La prise en charge des AE-Mast rejoint celle des urticaires chroniques	22
Le traitement des AE-Bk a pour cible soit les récepteurs de la bradykinine soit la kininofomation.....	23
Les AH1 sont le traitement de première intention des angioœdèmes isolés récurrents	24
En cas d'échec des AH1 à posologie augmentée, le traitement de 2 ^{ème} ligne des AE isolés récurrents n'est pas codifié.....	24
Les voies de la coagulation semblent impliquées dans la physiopathologie des angioœdèmes.....	26
Il y a peu de biomarqueurs validés des différents types d'AE	26
Les voies de la coagulation comme marqueurs différentiels des AE ?.....	26
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	29
MATERIELS ET METHODES	29
Population étudiée	29
Recueil des données	30
Choix des facteurs étudiés.....	30
Techniques de dosage.....	31
Méthodologie statistique	33
RESULTATS	34
DISCUSSION.....	41
Le taux de D-Dimères semble élevé pendant les crises d'AE de toute origine	41
L'activation de la voie extrinsèque ne semble pas commune à toutes les étiologies d'AE.....	42
L'activation de la voie intrinsèque ne semble pas impliquée dans les AE-Bk.....	42
Profil épidémiologique et biologique du groupe des AEI.....	44
Prise en charge des AEI non histaminergiques.....	44
Place de l'omalizumab	44
Place du montelukast.....	44
Place de traitements ciblant la bradykinine.....	44
Place des traitements ciblant les voies de la coagulation	45
CONCLUSION.....	46
REFERENCES	47
ANNEXES.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS FRANCAISES

Ac: Anticorps

AE : Angioœdèmes

AEA : Angioœdèmes avec déficit en C1-INH

AEH : Angioœdèmes héréditaires

AEI : Angioœdèmes idiopathiques

AE-Mast : Angioœdèmes d'origine mastocytaire

AE-Bk : Angioœdèmes médiés par la bradykinine

AH1 : Antihistaminique anti-H1

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APST : Test cutané de plasma autologue

ASST : Test cutané de sérum autologue

AT : Acide tranexamique

Bk : Bradykinine

C1-INH : C1-inhibiteur

DA : Dermatite atopique

D-Di : D-Dimères

EC : En crise

FT : Facteur tissulaire

FVIIa : Facteur VII activé

FXa : Facteur X activé

FXIIa : Facteur XII activé

HC : Hors crise

IV : Intraveineux

PDF : Produits de dégradation de la fibrine ou du fibrinogène

TAT : Complexe Thrombine Anti Thrombine III

TCA : Temps de céphaline activé

TP : Temps de Prothrombine

UCS : Urticaire chronique spontanée

US : Urticaire superficielle

INTRODUCTION

Définition des angioœdèmes

Il s'agit d'un gonflement brutal localisé, asymétrique, affectant les tissus sous-cutanés et sous-muqueux, classiquement blanc-rosé, ferme, moins prurigineux que douloureux, pouvant durer de quelques dizaines de minutes jusqu'à quelques jours et disparaissant sans séquelle.

Le mécanisme physiopathologique des angioœdèmes (AE) implique une augmentation de la perméabilité vasculaire sous l'effet de divers médiateurs, entraînant une extravasation plasmatique brutale non contrôlée au niveau du derme profond et de l'hypoderme conduisant à l'œdème.

Jusqu'à 7,4% de la population générale peut présenter au moins un épisode d'angioœdème

Une étude danoise estime que les AE ont une prévalence vie-entière de 7,4% toutes causes confondues et de 1% pour les formes idiopathiques. (1)

Les AE motivent fréquemment une consultation en urgence par leur caractère anxiogène car potentiellement asphyxiant et par leur présentation souvent affichante et douloureuse. (2)

Les angioœdèmes sont une manifestation clinique recouvrant plusieurs étiologies

Lorsqu'ils sont associés à une urticaire superficielle, il s'agit d'AE d'origine mastocytaire

L'urticaire superficielle (US) est définie par des papules érythémateuses bien limitées pouvant confluer en plaques, prurigineuses, migratrices et fugaces. Elle est liée à la production mastocytaire de divers médiateurs vaso-actifs, majoritairement l'histamine. L'US disparaît en moins de 24h, sans cicatrice. Dans ce cas, les AE associés sont volontiers appelés « urticaire profonde ». Ils peuvent durer jusqu'à 72h, selon leur intensité et leur localisation. Ils ne sont pas systématiquement concomitants des plaques d'US. Dans l'urticaire aiguë, la survenue d'un AE peut être un signe inaugural de choc anaphylactique mais dans l'urticaire chronique spontanée, les AE s'associent à l'urticaire superficielle dans 40% des cas (*Fig.1*).

Présentations cliniques de l'urticaire chronique spontanée

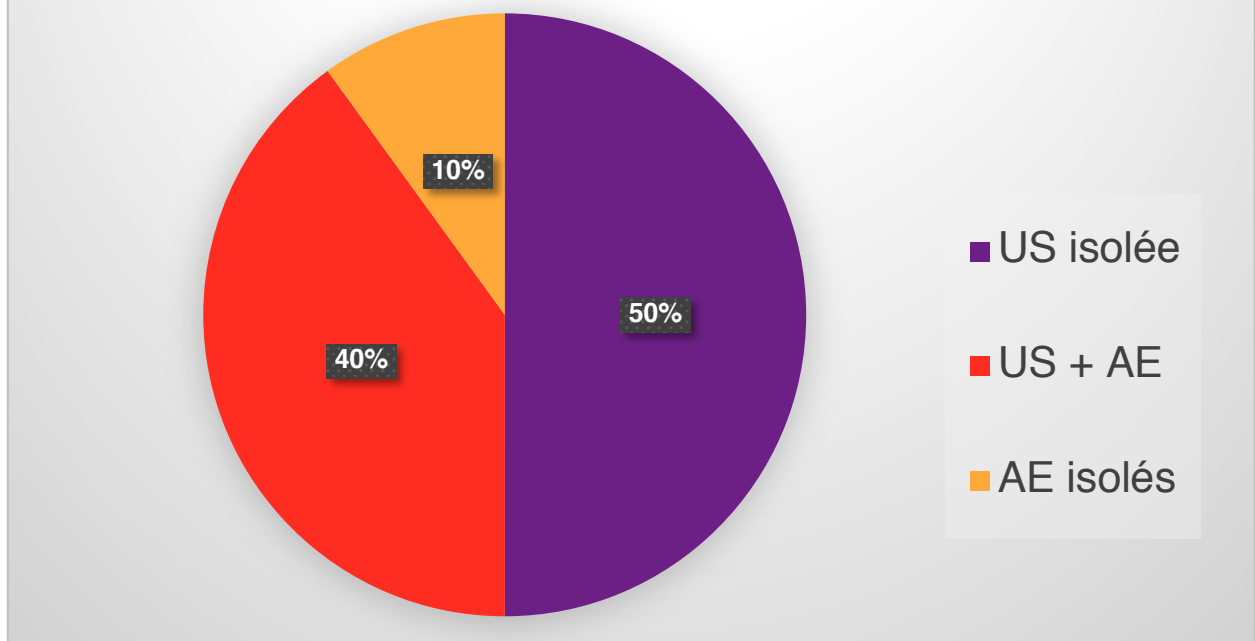


Figure 1. Présentations cliniques de l'urticaire chronique spontanée. US urticaire superficielle, AE angioedèmes.

Lorsqu'il n'y a jamais d'US associée, les AE sont dits « isolés » et peuvent être médiés par différentes molécules

Depuis 2014, les AE isolés font l'objet d'une classification (Fig.2) qui en distingue 7 catégories. (3)

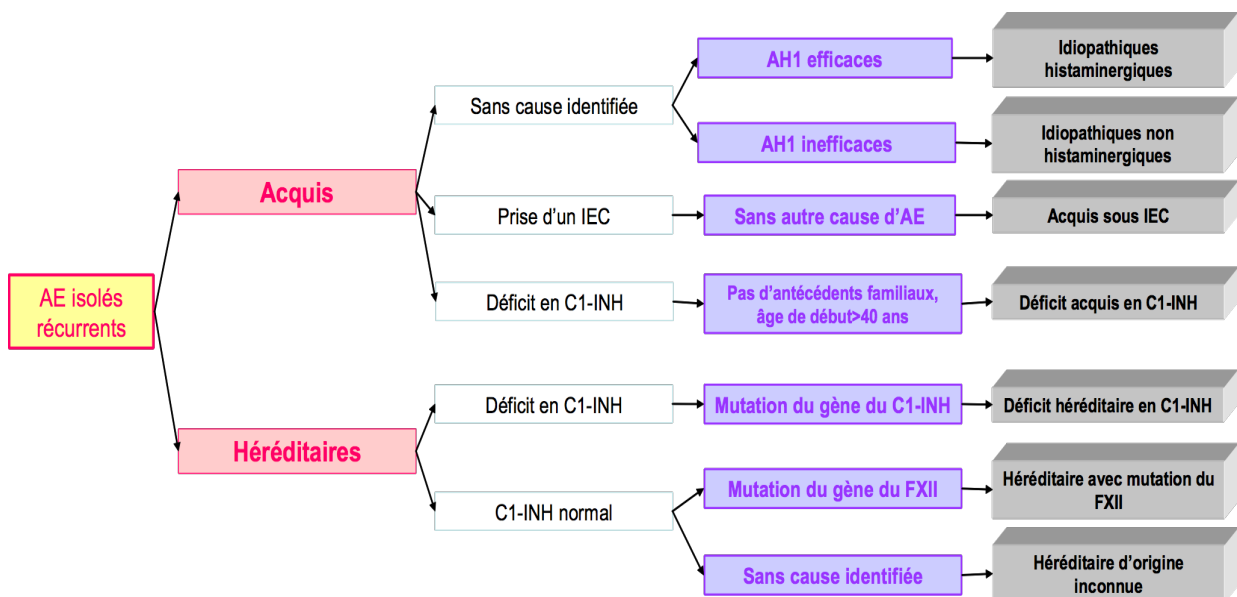


Figure 2. Classification 2014 des angioedèmes isolés d'après Cicardi et al (3). AE angioedèmes, IEC inhibiteurs de l'enzyme de conversion, C1-INH C1 inhibiteur, FXII facteur XII

- *Les angioœdèmes isolés récurrents peuvent être d'origine mastocytaire (AE-Mast) et s'apparentent ainsi à l'urticaire chronique*

Environ 10% des urticaires chroniques peuvent se présenter sous la forme d'AE isolés récurrents. (Fig. 1) (4, 5) Le diagnostic d'AE-Mast est alors clinique et repose sur l'amélioration des symptômes sous antihistaminiques anti-H1 (AH1). Il s'agit des AE idiopathiques histaminergiques de la classification 2014. Ils n'ont pas de biomarqueur spécifique car l'histamine, les leucotriènes, les prostaglandines produits par les mastocytes et impliqués dans leur physiopathologie ne sont pas dosables en routine.

Il est à noter que certaines UCS débutent par des AE isolés et l'urticaire superficielle survient quelques semaines voire quelques mois plus tard.

- *Les angioœdèmes isolés récurrents peuvent être médiés par la bradykinine (AE-Bk)*

Dans la classification de Cicardi, certaines catégories d'AE sont liées à un excès de bradykinine (AE-Bk). Il s'agit d'une molécule puissamment vasodilatatrice qui n'est pas d'origine mastocytaire. Son accumulation peut être due à un excès de sa production (kininoformation par les kininogénases) ou à un défaut de son catabolisme par les kininases. (Fig.3)

La kininoformation est assurée par des kininogénases (dont le facteur XII, la plasmine et la kallibréine) mais contrôlée négativement par le C1-INH. Soit ce dernier est déficient ne contrôle plus les kininogénases, soit le C1-INH est normal mais les kininogénases sont surexprimées ou suractivées conduisant à l'excès de kininoformation.

Le catabolisme de la Bk est assuré par plusieurs enzymes, dont l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la dipeptylpeptidyl-IV. En cas de diminution de leur activité (d'origine médicamenteuse ou génétique par exemple), la Bk non dégradée s'accumulera.

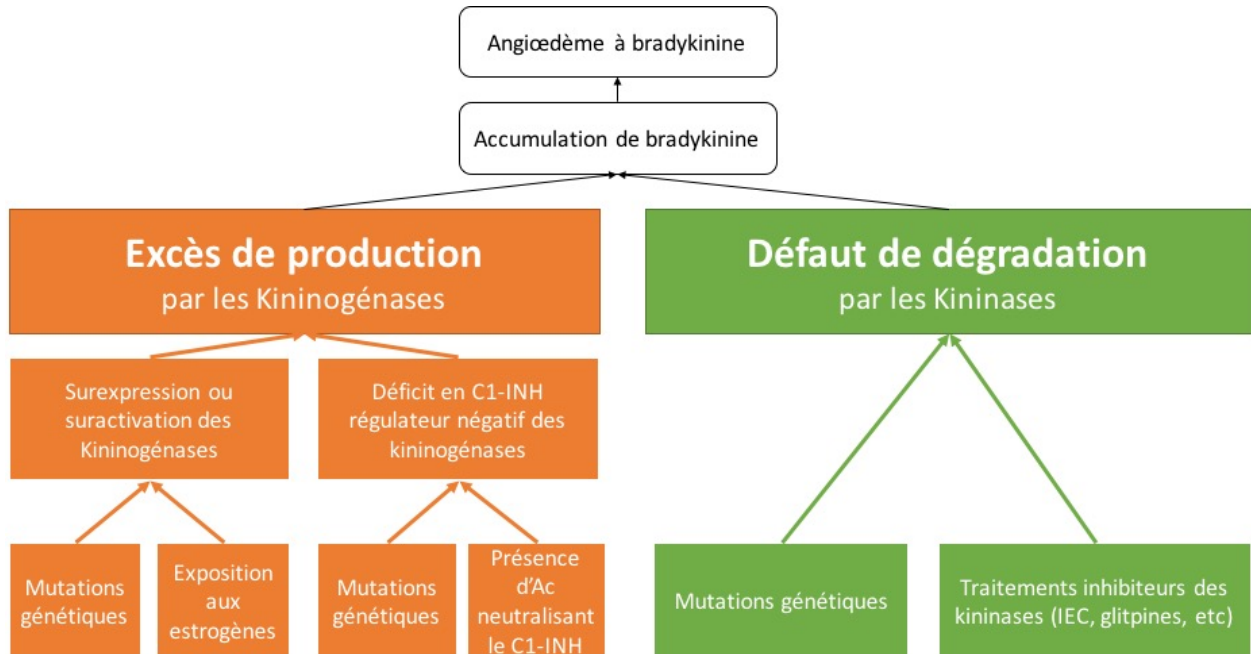


Figure 3. Mécanismes physiopathologiques des angioedèmes à bradykinine.

C1-INH C1-inhibiteur, Ac anticorps, IEC inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

Les AE-Bk sont classés selon le statut du C1-INH : déficit acquis ou héréditaire en C1-inhibiteur (C1-INH), AE héréditaire (AEH) avec mutation du gène du facteur XII de la coagulation ou sans mutation connue, AE acquis sous IEC (Fig. 4).

La prévalence des AE-Bk héréditaires par déficit en C1-INH, molécule de contrôle négatif de la production de bradykinine (Bk), est estimée à 1/50 000, (6) ils sont liés à une mutation du gène *SERPING1*. D'autres formes héréditaires, dites « à C1-INH normal », sont liées à une mutation activatrice du gène du facteur XII (7) ou du gène du plasminogène (8) mais certaines formes héréditaires n'ont pas encore été reliées à une mutation génétique identifiée.

Les formes acquises par déficit en C1-INH sont liées à une consommation de ce dernier ou à la production d'anticorps (Ac) anti-C1-INH dans le cadre de maladies auto-immunes ou de néoplasies.

A côté de ces formes exceptionnelles, les formes acquises sont majoritairement représentées par les AE sous IEC, auxquels se rajoutent la prise éventuelle de gliptines, de sartans, d'inhibiteurs de la voie mTOR.

Par définition, les AE-Bk ne sont pas associés à une US. Le diagnostic est orienté par un contexte familial, ou auto-immun et/ou médicamenteux, des douleurs abdominales intenses par localisation digestive des AE sous-muqueux, une durée des crises de plus de 72h.

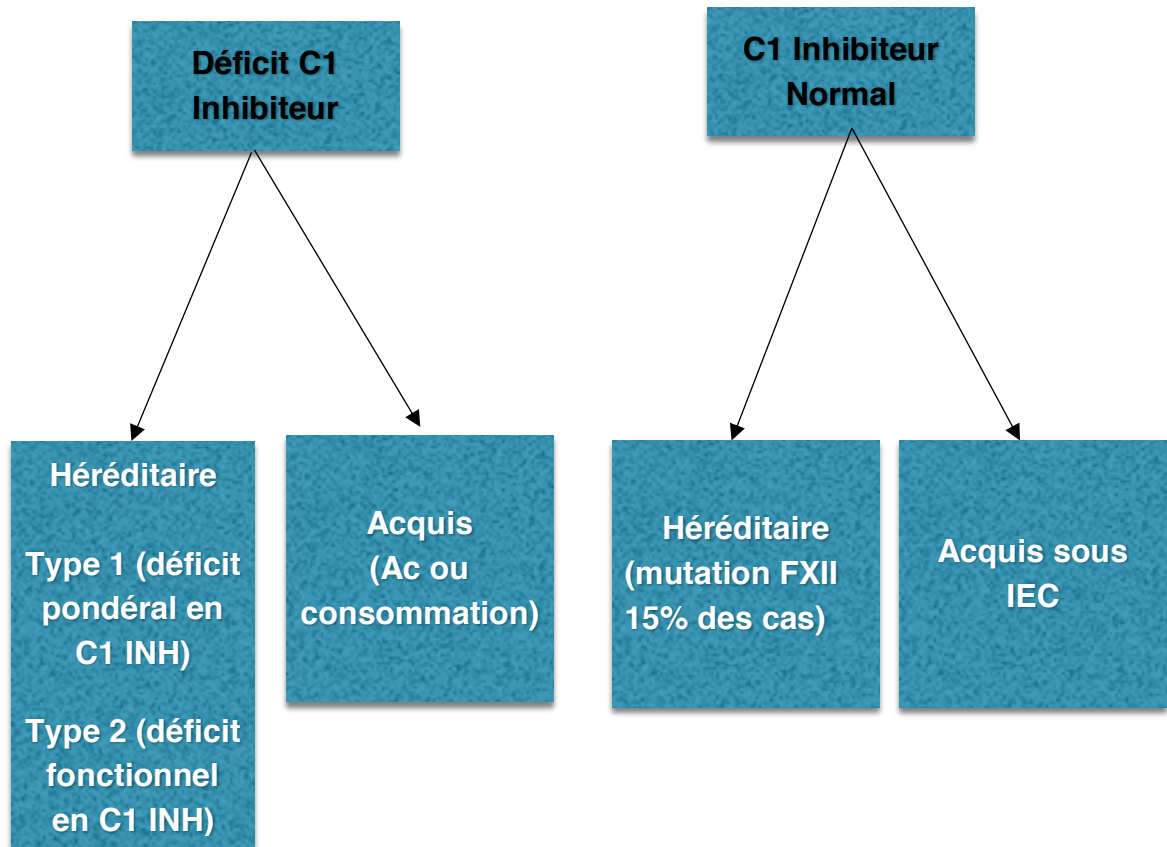


Figure 4 : Classification des angioœdèmes médiés par la bradykinine selon le statut du C1-inhibiteur

C1-INH C1 inhibiteur, Ac anticorps, FXII facteur XII, IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion

La prise en charge des AE isolés récurrents dépend de leur étiologie

La prise en charge des AE-Mast rejoint celle des urticaires chroniques

Selon les recommandations internationales de 2017 (9) sur l'UCS (Fig.5), le traitement de première intention repose sur les AH1 de 2^{ème} génération, au dosage usuel de 1 comprimé par jour en traitement de fond.

Si les symptômes persistent au bout de 2 à 4 semaines, la posologie peut être augmentée jusqu'à 4 comprimés d'AH1 par jour, hors autorisation de mise sur le marché (AMM). (10)

Si les symptômes persistent au bout de 2 à 4 semaines, on peut proposer l'association à l'omalizumab (anticorps monoclonal recombinant anti-Immunoglobuline E ayant obtenu l'AMM en 2015 en France).

En 4^{ème} ligne, en cas d'échec après 6 mois d'omalizumab, les AH1 peuvent être associés à la ciclosporine faible dose (hors AMM).

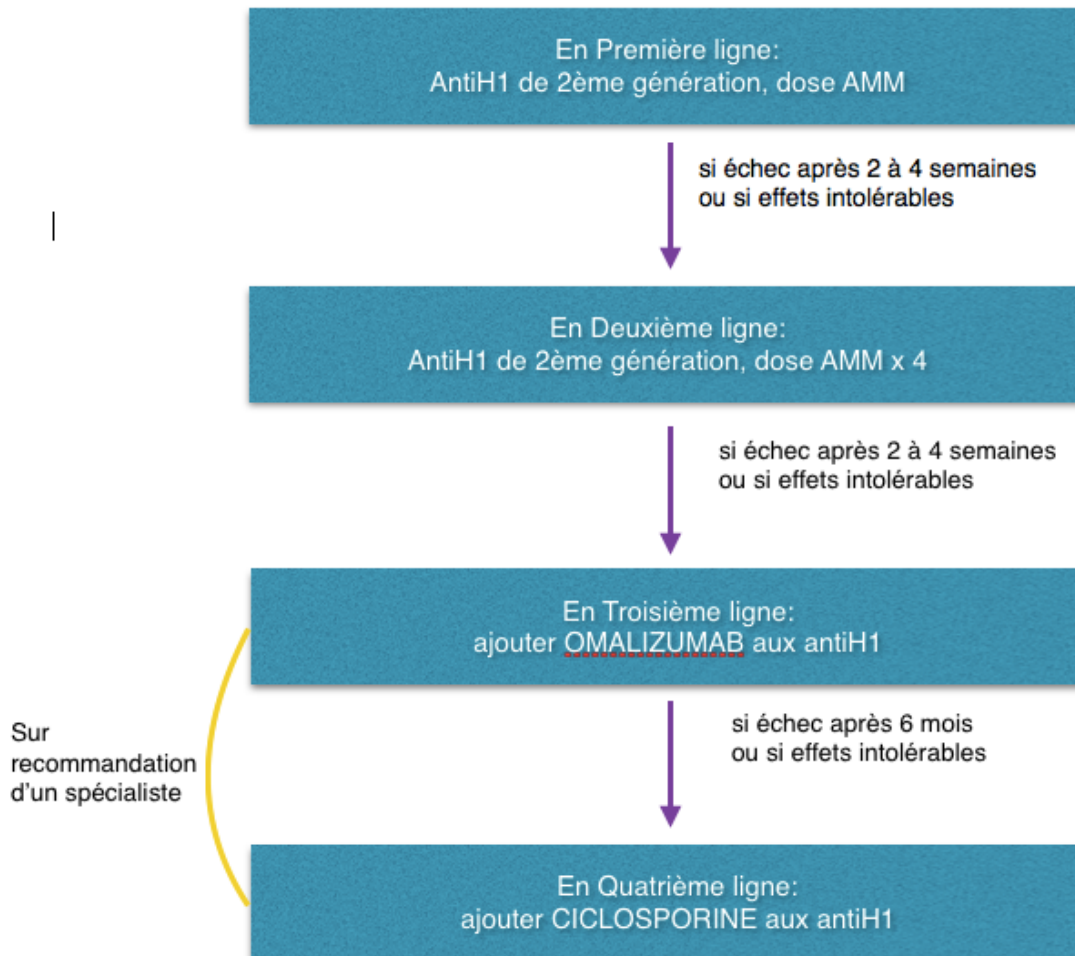


Figure 5 : Recommandations internationales 2017 pour la prise en charge des urticaires chroniques spontanées (urticaire superficielle avec ou sans angioœdème) (9)

Le traitement des AE-Bk a pour cible soit les récepteurs de la bradykinine soit la kininofomation

La prise en charge des AE-Bk comprend une prophylaxie à court terme en vue d'une intervention chirurgicale par exemple, une prophylaxie à long terme pour les crises sévères > 5/an et le traitement des crises elles-mêmes.

La prophylaxie à court terme comprend l'utilisation d'androgènes atténués per os et/ou de concentré de C1-INH en intra-veineux (IV) avant et/ou après l'intervention chirurgicale programmée.

La prophylaxie au long cours repose sur l'utilisation d'androgènes atténués (AMM), d'acide tranexamique, de macroprogestatifs en continu (chez les femmes en âge de procréer) ou de concentrés de C1-INH en administration IV bi-hebdomadaire d'après un consensus d'experts français sur les AEH. Les

inhibiteurs de kallikréine sous-cutanés ne sont pas disponibles en France, certaines formes orales sont en cours d'étude.

Le traitement des crises sévères (au-dessus des épaules, douleurs abdominales avec échelle visuelle analogique de la douleur > 5/10) comprend un concentré de C1-INH en IV ou de l'icatibant en sous-cutané (antagoniste du récepteur endothélial de la bradykinine). (11)

Pour les crises peu sévères l'abstention thérapeutique ou la prise d'acide tranexamique per os toutes les 6 heures pendant 24 heures peuvent être proposées.

Les AH1 sont le traitement de première intention des angioœdèmes isolés récurrents

La prévalence des AE-Mast étant au moins 10 fois supérieure à celle des AE-Bk, il est admis qu'en dehors des mesures communes de prise en charge aiguë, notamment en cas d'obstruction des voies aériennes, la prescription initiale doit comporter des AH1 de 2^{ème} génération jusqu'à 4 fois la posologie AMM si besoin au long cours.

En cas d'échec des AH1 à posologie augmentée, le traitement de 2^{ème} ligne des AE isolés récurrents n'est pas codifié

Dans sa classification, Cicardi les appelle « AE idiopathiques non histaminergiques ». Ils n'ont aucun marqueur biologique identifié.

- Certains auteurs proposent de suivre les recommandations internationales sur l'UCS

Dans la littérature, une vingtaine de cas de patients atteints d'AEI efficacement traités par omalizumab à des doses variables ont été rapportés.

Dès 2007, Sands et al (12) rapportaient l'efficacité de l'omalizumab entre 300mg toutes les 3 ou 4 semaines et 375mg toutes les 2 semaines prescrit selon l'AMM pour un asthme ou prescrit hors AMM chez 3 patients atteints d'AEI sévères avec nécessité de multiples intubations pour l'un d'eux.

Entre 2013 et 2016, 11 patients au total étaient efficacement traités par de l'omalizumab 300mg/4 semaines dans la littérature (13-16).

En 2016, Muñoz et al (17) rapportaient l'efficacité complète de l'omalizumab 375mg/2 semaines après échec des AH1 et de l'acide tranexamique 2g/j, chez 2 patients atteints d'AEI récurrents depuis 10 ans. Le recul était de plus de 3 ans sans rechute.

En 2017, Faisant et al (18) rapportaient 5 cas d'AEI efficacement traités par omalizumab entre 150mg/2 semaines et 300mg/5 semaines.

En 2017, Bucher et al (19) ont rapporté l'efficacité de l'omalizumab entre 150mg et 300mg/4 semaines chez 3 patients atteints d'AEI en échec thérapeutique des AH1 à posologie augmentée. Tous ont présenté une rémission complète de leurs symptômes, mais 1 seul a pu arrêter le traitement après 1 an. Chez un des

patients, le monitoring sur 31 mois de l'expression des récepteurs FcεRI sur les basophiles a montré leur diminution sous omalizumab, leur ré-augmentation à son arrêt et leur nouvelle diminution à sa réintroduction.

- *D'autres auteurs proposent de plutôt cibler la bradykinine*

...avec de l'acide tranexamique (AT) (agent anti-fibrinolytique)

Dans la littérature, 97 patients avec AEI ont été traités par acide tranexamique entre 0.5 et 3g/j au long cours. Vingt avaient une réponse complète, 71 une réponse partielle et 6 n'étaient pas répondeurs. L'AT était globalement bien toléré (20-23).

Cependant, l'efficacité possible de l'AT dans certaines formes d'urticaire chronique comme l'urticaire retardée à la pression ne permet pas obligatoirement de classer ces AEI dans la catégorie des AE-Bk. Il est possible que l'AT soit également efficace dans les UC.

... avec de l'icatibant (antagoniste des récepteurs de la bradykinine) en sous-cutané

Son efficacité a été rapportée chez seulement 3 patients avec AEI non histaminergiques (24-26).

... avec de l'ecallantide (inhibiteur de la kallikréine non commercialisé en France)

Deux patients avec des AEI ont été traités efficacement avec 30mg d'ecallantide en sous-cutané lors d'une crise. (27, 28)

... avec du concentré de C1-INH en intraveineux en prophylaxie au long terme

Deux patients ont reçu 1000 unités de concentré de C1 INH en IV deux fois par semaine avec une réponse complète. (29, 30)

Une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans les AE est essentielle pour proposer un traitement, éventuellement commun aux différentes étiologies.

Les voies de la coagulation semblent impliquées dans la physiopathologie des angioœdèmes

Il y a peu de biomarqueurs validés des différents types d'AE

Seuls certains AE-Bk présentent un profil biologique particulier : diminution du dosage pondéral ou de l'activité du C1-INH, présence d'une mutation du gène *SERPING1* ou du gène du facteur XII.

Le dosage de l'histamine et de la bradykinine n'est pas validé actuellement et leur demi-vie courte est un frein à leur utilisation à visée diagnostique.

Une augmentation du dosage de la tryptase est en faveur d'une activation mastocytaire en per-critique, mais elle n'a que peu de valeur hors crise.

Par conséquent, l'établissement de profils biologiques spécifiques des différentes catégories d'AEI récurrents pourrait enrichir les connaissances sur les médiateurs impliqués et guider leur prise en charge.

Les voies de la coagulation comme marqueurs différentiels des AE ?

Quelques rares équipes européennes et asiatiques ont en effet mis en évidence des anomalies des voies de la coagulation dans certaines formes d'UCS et/ou dans les AE-Bk. Ces anomalies étaient suspectées par l'efficacité des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires, mais également de façon paradoxale par celle d'agents anti-fibrinolytiques tels que l'acide tranexamique (anti-plasmine), évoqué plus haut.

- *Rappels sur les voies de la coagulation*

Schématiquement, l'activation du facteur X de la coagulation entraîne la production de thrombine puis de fibrine. Cette activation est sous la dépendance de 2 voies (artificiellement) distinctes : la voie intrinsèque de la coagulation impliquant les facteurs IX, XI et XII et la voie extrinsèque de la coagulation faisant intervenir le facteur VII et le facteur tissulaire (FT).

De façon intéressante, la thrombine elle-même peut entraîner un œdème par augmentation de la perméabilité vasculaire et par sa capacité à stimuler des récepteurs mastocytaires de type PAR qui provoquent une dégranulation mastocytaire.

La plasmine peut cliver la fibrine insoluble en produits de dégradation de la fibrine (PDF) qui portent la structure D-D formée par la création d'une liaison covalente entre deux domaines D de deux molécules distinctes de monomère de fibrine. Cette liaison covalente est favorisée par le facteur XIII activé. La présence de cette structure D-D prouve qu'il y a eu génération de thrombine. On donne donc le nom de D-Dimères à ces produits de dégradation de la fibrine. En revanche, les produits de dégradation du fibrinogène ne contiennent pas de D-Dimères.

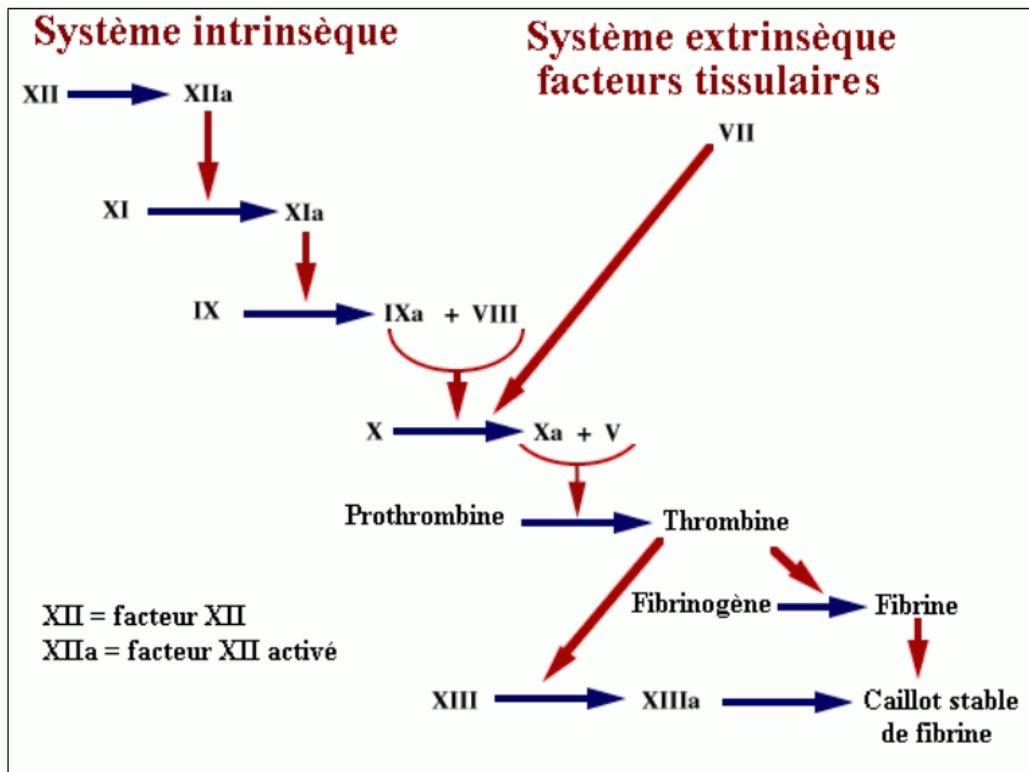


Figure 6 : Cascade de la coagulation

- Il existe une corrélation entre les taux de différents facteurs de la coagulation et le type et/ou la sévérité des AE

Corrélation entre différents marqueurs de la coagulation et la sévérité dans l'UCS

Des équipes italiennes et asiatiques ont rapporté entre 2006 et 2011 une corrélation entre la sévérité de l'UCS et les taux de F1+2, de D-Dimères et du complexe Thrombine-AntiThrombine (TAT) (31-35). Cependant, la présence d'AE n'était pas spécifiquement étudiée dans ces groupes de patients.

Activation exclusive de la voie extrinsèque (FVIIa et FT) dans les UCS

D'autres travaux sur des échantillons de population UCS de plus petite taille ont porté sur des acteurs supplémentaires des voies de la coagulation (produits de dégradation de la fibrine, divers facteurs de la coagulation, etc.) et montré une activation plutôt de la voie extrinsèque mais pas de la voie intrinsèque (36-38).

Activation additionnelle de la voie intrinsèque dans les AE-Bk héréditaires par déficit en C1-INH

Plusieurs équipes européennes ont mis en évidence une activation de la voie extrinsèque mais également de la voie intrinsèque chez les patients atteints d'AE-Bk héréditaires par déficit en C1-INH (39-42).

L'activation des voies extrinsèque et intrinsèque de la coagulation d'après la littérature est résumée dans le tableau 1.

Cette activation différentielle des voies de la coagulation pourrait constituer un profil biologique discriminant pour les AE sans anomalie biologique retrouvée.

Facteurs étudiés	UCS		AE-Bk héréditaires par déficit en C1-INH		Références
	EC	HC	EC	HC	
F1+2	Augm	Dim	Augm	Dim	31, 34,38-40, 42
FVIIa	Augm	Augm	Augm	N	36, 37, 39
FXIIa	N	N	Augm	N	36, 39, 41
D-Dimères	Augm	Dim	Augm	Dim	33, 37, 40, 42

Tableau 1 : Variations différentielles des taux de plusieurs facteurs de la coagulation dans les UCS et les AE-Bk héréditaires d'après la littérature.

UCS urticaire chronique spontanée, AE-Bk angioedème médiés par la bradykinine, C1-INH C1 inhibiteur, EC en crise, HC hors crise, Augm augmentation, Dim Diminution, N normal

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Afin de déterminer si l'activation de l'une et/ou l'autre des 2 voies de la coagulation permettrait de distinguer les différentes étiologies d'AEI, nous avons mené une étude monocentrique prospective chez des patients atteints d'AE d'étiologies différentes avec un groupe témoin atteint d'urticaire superficielle isolée, sans AE.

MATERIELS ET METHODES

Population étudiée

Nous avons inclus des patients ayant consulté dans le secteur de Dermatologie-Allergologie du CHU de Montpellier d'avril 2016 à décembre 2017.

Nous avons constitué 4 groupes :

- Groupe 1 : AE-Bk : patients avec déficit en C1-INH héréditaire par mutation du gène *SERPING 1*
- Groupe 2 : AE-Mast : patients présentant des AE et une US (depuis plus de 6 semaines)
- Groupe 3 : AEI : patients présentant des AE sans US (depuis plus de 6 semaines) en échec des AH1.
- Groupe 4 témoin : US sans AE (depuis plus de 6 semaines)

Pour être inclus les patients devaient avoir plus de 18 ans, être affiliés à une caisse de sécurité sociale, devaient prendre connaissance et accepter de signer un consentement éclairé.

Les critères de non inclusion étaient les suivants : âge de plus de 80 ans, dermatite atopique (DA) ou pemphigoïde bulleuse actives, infarctus du myocarde dans les 6 mois précédant l'inclusion, intervention chirurgicale dans le mois précédant l'inclusion, infection active qu'elle soit bactérienne, virale, parasitaire ou mycologique, tumeur solide, hémopathie maligne, syndrome de lyse tumorale, grossesse en cours, CRP supérieure à 30mg/l (toutes ces conditions pouvant entraîner une élévation des D-Di); un trouble de la coagulation

personnel ou familial connu, la prise de certains médicaments au long cours (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans, gliptines, antiagrégant plaquettaire, anticoagulants, anti-inflammatoires non stéroïdiens, codéine, pénicilline).

Les patients ne devaient pas être protégés par la loi (curatelle ou tutelle) et ne devaient pas être privés de leur liberté.

Recueil des données

L'ensemble des patients inclus a bénéficié de 2 visites (V1 et V2).

A chaque visite un prélèvement sanguin veineux a été réalisé.

Une des deux visites devait être réalisée au CHU de Montpellier et l'autre pouvait être réalisée à l'aide d'un auto-questionnaire, le recueil des informations y figurant a été réalisé par téléphone. Une ordonnance était alors remise pour permettre de réaliser la prise de sang dans un laboratoire d'un hôpital périphérique relié par convention au CHU de Montpellier (CH de Béziers, de Carcassonne, de Perpignan, de Bagnols-sur-Cèze, etc.)

Les patients devaient lors d'une visite être hors crise (HC) depuis au moins 15 jours et lors de l'autre visite être en pleine crise (EC) ou que celle-ci date de moins de 72 heures.

Un interrogatoire a permis de décrire l'atteinte des patients en précisant pour les crises le score UAS « *in clinic* » de 0 à 6 pour les US et les caractéristiques de l'œdème : cutané et/ou muqueux, sa localisation, son association ou non à une atteinte abdominale, des céphalées ou autre.

Nous avons aussi recueilli les principaux antécédents, la date d'apparition et la fréquence des crises, les facteurs favorisants ainsi que les traitements habituels, les traitements de fond et des crises.

Choix des facteurs étudiés

Le dosage de la CRP a pour but de vérifier le critère d'exclusion (CRP > 30mg/l) car certaines étiologies de l'élévation de la CRP tel un syndrome infectieux peuvent entraîner une élévation des D-Di. Cependant dans la littérature, certains auteurs ont mis en évidence que la CRP est élevée dans l'US et que celle-ci est un facteur pronostique de l'évolution de l'US (43), au même titre que l'élévation des D-Di (38, 43, 44, 45,)

Nous avons choisi en concertation avec les praticiens du laboratoire d'Hématologie Biologique les facteurs de la coagulation représentatifs de chaque

voie de la coagulation soit : le FXIIa pour la voie intrinsèque et les FVIIa et FT pour la voie extrinsèque. Ces choix ont été dictés également par les connaissances actuelles concernant la fiabilité et la reproductibilité des kits de dosage disponibles (excluant donc le F1+2 pourtant volontiers étudié dans la littérature).

Le dosage du fibrinogène et des D-Di permet d'étudier un trouble global de la coagulation car ils sont issus de la cascade finale de la coagulation. Les D-Di sont issus de la dégradation du fibrinogène par la thrombine, ils font partie des PDF. Le dosage du fibrinogène est retrouvé élevé dans les UCS sans être un marqueur de sévérité (45).

Le FT lié au facteur VII crée l'autoactivation du FVII en FVIIa. Le FT est présent au niveau de l'épithélium et des muqueuses. Quand ces structures sont lésées, le FT entre en contact direct avec le sang et donc le facteur VII circulant et entraîne ainsi l'activation de la coagulation par la voie extrinsèque.

Le FXII appartient à la voie intrinsèque de la coagulation, c'est un facteur qui s'active sur une surface électronégative (phase contact) pour donner le FXIIa. Ce dernier permet d'activer la prékallicroïne en kallicroïne, qui participe à la kininoformation. Le FXIIa est aussi capable d'activer le plasminogène en plasmine et donc la voie de la fibrinolyse.

Il est à noter que la mutation du gène du FXII dans les AEH à C1-INH normal n'entraîne pas d'anomalie de la coagulation clinique connue et pas d'augmentation du taux de FXII ou de FXIIa. Cependant, nous avons choisi de ne pas inclure de patients porteurs de cette mutation dans le groupe 1 des AE-Bk.

Techniques de dosage

Le prélèvement sanguin veineux consistait en un dosage de la CRP, du fibrinogène, des D-Di, du FXIIa, du FVIIa et du FT à chaque visite sur 4 tubes citratés, congelés dans l'heure en 8 aliquots de plasma à -20°C.

La CRP, les D-Di et le fibrinogène ont été dosés au fur et à mesure « en routine » dans le laboratoire où la prise de sang a été réalisée.

Les FVIIa, FXIIa et le FT ont été dosés en une seule manipulation dans le service d'Hématologie Biologique du CHU de Montpellier, avec l'aide technique de la société Sysmex®.

Pour les laboratoires périphériques un transport conventionné a été réalisé vers le service d'Hématologie Biologique du CHU de Montpellier, les tubes ont été transportés congelés à -20°C.

Le FVIIa a été dosé à l'aide des kits de chez HYPHEN BIOMED® : le coffret HEMOCLOT FVIIa et le coffret BIOPHEN FVIIa Control Set pour le contrôle de qualité du dosage de l'activité du FVIIa.

Le coffret HEMOCLOT FVIIa est une méthode coagulante qui permet la détermination quantitative de l'activité du FVIIa en milieu purifié ou plasma citraté.

Les échantillons de plasma congelés ont été décongelés rapidement à 37°C, agités soigneusement et rapidement analysés.

Le FVIIa forme un complexe enzymatique avec le FT recombinant humain tronqué (rTTF) qui ne permet pas l'activation du facteur VII. Le FVIIa est donc présent en quantité limitée.

La coagulation a été déclenchée par ajout de calcium (Ca²⁺) et le FVIIa étant le facteur limitant, il existe une relation linéaire directe entre la concentration du FVIIa et le temps de la coagulation correspondant.

Trois réactifs ont été utilisés : un plasma déficient en facteur VII, une association de rTTF et de phospholipides synthétiques, un tampon de dilution spécifique Hepes-BSA.

La zone thérapeutique pour le FVIIa varie d'un laboratoire à l'autre, une étude chez Sysmex® a déterminé la norme pour le sujet sain entre 20 et 114 mUI/ml.

Le coffret BIOPHEN FVIIa Control Set est utilisé pour le contrôle de qualité du dosage de l'activité du FVIIa en utilisant une méthode coagulante avec le coffret HEMOCLOT FVIIa.

Deux réactifs ont été utilisés : un lyophilisat de FVIIa avec stabilisants de 250mUI/ml environ et un lyophilisat de FVIIa avec stabilisant de 75mUI/ml environ.

Des contrôles ont été inclus dans chaque série de dosage du coffret HEMOCLOT FVIIa. Si les contrôles étaient en dehors de la zone d'acceptation, les séries d'analyses étaient refaites.

Le FT a été dosé à l'aide des kits de chez HYPHEN BIOMED® : le coffret ZYMUPHEN MP-TF. C'est une méthode enzymatique destinée à la détermination in vitro de l'activité procoagulante des microparticules exposant le FT (MP-TF) sur plasma humain et milieu purifié.

La solution AE-MP-TF et l'échantillon à tester sont introduits dans les puits de la plaque sensibilisée par un anticorps monoclonal de souris spécifique du FT et qui n'interfère pas avec l'activité du FT. Les MP-TF présentes dans l'échantillon se fixent alors sur la phase solide par un épitope présent dans le domaine extracellulaire du FT.

Après une nuit d'incubation et une étape de lavage automatisée, la solution est mise dans les puits. Un mélange de FVIIa et de facteur X est aussi introduit dans

les puits. La formation d'un complexe entre FT et FVIIa permet l'activation du facteur X en facteur Xa (FXa). Le MP-TF est le facteur limitant.

Un substrat spécifique du FXa est introduit et réagit avec le FXa en donnant une coloration jaune. L'absorbance mesurée à 405nm avec un spectrophotomètre est directement proportionnelle à la quantité de MP-TF présente dans l'échantillon.

Le FXIIa a été dosé par des kits de Cryopep[®], il s'agit d'un test ELISA qui permet de doser le FXIIa dans un sérum humain, un plasma, un milieu de culture ou tout autre fluide biologique. Les plaques de micro-ELISA fournies ont été enduites d'anticorps spécifiques du FXIIa. Des étalons et des échantillons ont été ajoutés aux puits de la plaque et combinés à l'anticorps spécifique, puis un anticorps conjugué à la peroxydase de Horseradish (HRP) est ajouté avant incubation. Les composants libres ont été retirés. La solution tétraméthylbenzidine a été ajoutée à chaque puits. Seuls les puits contenant l'anticorps anti-FXIIa conjugué à FXIIa et HRP apparaissent de couleur bleue et virent au jaune après l'ajout de la solution d'arrêt. La densité optique est mesurée par spectrophotométrie à 450nm et sa valeur est proportionnelle à la quantité de FXIIa. La concentration de FXIIa a donc été calculée en comparant la densité optique des échantillons à la courbe standard.

Méthodologie statistique

Une description globale de l'ensemble de l'échantillon a été réalisée en donnant les fréquences des différentes catégories pour les variables qualitatives. Les distributions des variables quantitatives ont été faites à l'aide de la moyenne et de la déviation standard.

Les différences entre les groupes 2 à 2, définis par les différentes situations cliniques, ont été analysées par un test de Kruskal-Wallis (non paramétrique).

Le seuil de signification a été fixé à 5% pour tous les tests utilisés.

RESULTATS

Nous avons inclus un total de 28 patients répartis en 4 groupes : 4 dans le groupe 1 (AE-Bk), 12 dans le groupe 2 (AE-Mast), 7 dans le groupe 3 (AEI) et 5 dans le groupe 4 (US).

Ils ont tous bénéficié des 2 visites couplées aux prélèvements sanguins veineux et ils n'ont pas présenté d'effets indésirables au cours de l'étude.

Au total 10 hommes et 18 femmes ont été inclus, âgés de 19 à 76 ans avec un âge moyen de 45 ans (41ans pour les hommes et 47 ans pour les femmes). Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients sont résumées au *tableau 2*.

Le *sex ratio* H/F était respectivement de 1 pour le groupe 1, 0,2 et 0,25 pour les groupes 2 et 4 (AE-Mast et US) avec la prédominance féminine de cette pathologie et à l'inverse de 2,5 dans le groupe 3 (AEI).

		G1 (4)	G2 (12)	G3 (7)	G4 (5)
Sexe	Homme	2	2	5	1
	Femme	2	10	2	4
Fréquence	< 10 crises/an	2	1	2	0
	10-50 crises/an	1	6	5	0
Type d'atteinte	> 50 crises/an	1	5	0	5
	AE+US	NA	2	NA	NA
Sévérité de l'US EC	AE	4	9	7	NA
	US	NA	1	NA	5
	UAS ≤ 3	NA	7	NA	3
	UAS > 3	NA	3	NA	2
Sévérité des AE EC	AE cutané isolé	2	3	3	NA
	AE muqueux	2	0	4	NA
ATCD	Atopie	1	6	3	4
	Dysthyroïdie	0	1	0	1
	Tabagisme	0	4	1	0
	Abus d'alcool	0	1	0	0
	Traitement de fond à l'inclusion	aucun	2	1	3
	AH1	1	9	2	4
	omalizumab	0	4	1	0
	acide tranexamique	1	0	1	0
	concentré de C1-INH hebdomadaire	1	0	0	0
	hydroxychloroquine	0	1	0	0
	montelukast	0	1	0	2
Lieu de la V2	CHU Montpellier	4	10	5	5
	CH Perpignan	0	1	0	0
	CH Carcassonne	0	1	0	0
	CH Béziers	0	0	1	0
	CH Bagnols sur Cèze	0	0	1	0

Tableau 2 : Description de la population étudiée

AE angioedème, US urticaire superficielle, EC en crise, ATCD antécédents, UAS urticaria activity score, AH1 antihistaminique anti-H1, C1-INH C1 inhibiteur, CHU centre hospitalier universitaire, CH centre hospitalier, V2 : 2ème visite du protocole

Dans le groupe 1 (AE-Bk par déficit en C1-INH, n= 4 patients), les taux moyens de FVIIa et de FT semblaient supérieurs aux autres groupes et semblaient augmenter en crise avec toutefois des valeurs anormalement élevées chez seulement la moitié des patients. Le FXIIa restait normal EC et HC. Le taux des D-Di et de fibrinogène semblaient augmentés EC chez la moitié des patients.

Dans le groupe 2 (AE-Mast, n= 12 patients), les taux moyens de FVIIa et de FT étaient normaux EC ou HC avec cependant 2 patients présentant des valeurs discrètement supérieures à la normale. Le FXIIa avait une valeur moyenne augmentée EC et HC avec 3 patients présentant des valeurs supérieures à la normale. Ces 3 patients présentaient par ailleurs des taux de FVIIa et de FT normaux, à l'exception d'un patient qui présentait un taux de FT EC augmenté. Les D-Dimères étaient supérieurs à la normale EC chez une grande majorité de patients et le fibrinogène était à la limite haute de la normale en moyenne avec des valeurs augmentées chez 5 patients EC et 2 HC.

Dans le groupe 3 (AEI, n=7 patients), les taux moyens de FVIIa et de FT étaient normaux EC et HC, le FT n'était élevé que chez 2 patients HC. Le taux moyen de FXIIa était élevé EC et HC (chez 1 patient EC et HC ainsi que chez 1 autre patient seulement EC). Les D-Dimères semblaient étonnamment plus élevés HC. Le taux moyen du fibrinogène était normal EC et HC.

Dans le groupe 4 (US, n=5 patients), on ne retrouvait aucune anomalie des taux moyens de FVIIA, FT et FXIIa EC ou HC. Les D-Di étaient eux aussi normaux alors que le fibrinogène présentait une valeur moyenne discrètement élevée EC et HC.

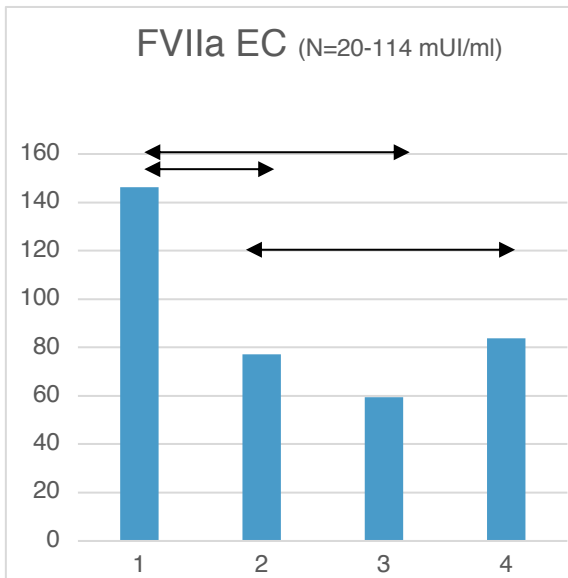
Les seules valeurs strictement normales chez tous les patients EC et HC étaient le FXIIa pour le groupe 1 et les FVIIa et FT pour le groupe 4.

L'ensemble de ces résultats sont résumés au tableau 3 et à la figure 7. Cependant, les valeurs de $p < 0.05$ calculées pour chaque facteur entre les groupes ne peuvent pas être considérées comme significatives étant donné le faible nombre de patients par groupe d'une part et l'inflation du risque alpha d'autre part, par multiplication des tests statistiques réalisés. Ces différences sont donc liées à des fluctuations d'échantillonnage.

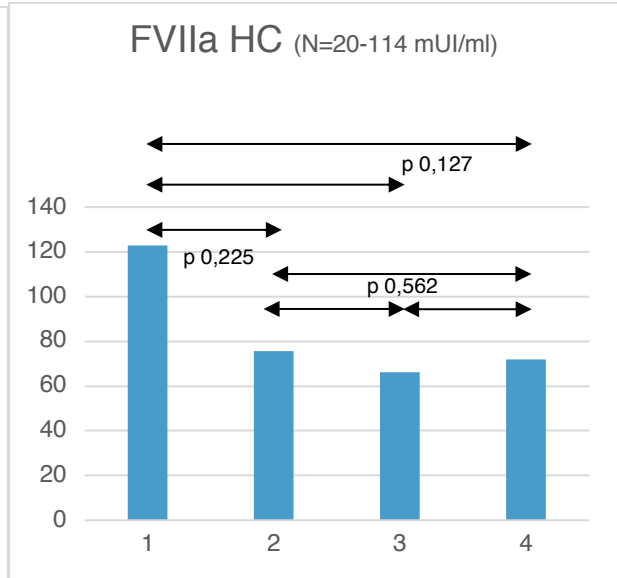
La comparaison des taux moyens des différents facteurs EC versus HC ne retrouve de différence significative dans aucun groupe à l'exception des D-Di qui sont significativement plus élevés EC versus HC dans le groupe AE-Mast uniquement ($p=0.003$, Tableau 4).

		Groupe 1 (n=4)	Groupe 2 (n=12)	Groupe 3 (n=7)	Groupe 4 (n=5)
FVIIa EC (N=20-114 mUI/ml)	Moyenne (écart type)	146,225 (81,68)	77,14 (26,02)	59,37 (17,26)	83,74 (52,89)
	Nombre patients FVIIa élevé	2	1	0	1
FVIIa HC (N=20-114 mUI/ml)	Moyenne (écart type)	122,875 (71,85)	75,49 (23,54)	66,26 (20,3)	71,96 (38,36)
	Nombre patients FVIIa élevé	1	0	0	1
FT EC (N=1,2 pg/ml)	Moyenne (écart type)	6,87 (11,35)	1,26 (0,2)	1,2 (0)	1,2 (0)
	Nombre patients FVIIa élevé	1	2	0	0
FT HC (N=1,2 pg/ml)	Moyenne (écart type)	3,97 (4,79)	1,2 (0)	1,9 (0,98)	1,2 (0)
	Nombre patients FVIIa élevé	1	0	2	0
FXIIa EC (N=56 pg/ml)	Moyenne (écart type)	56 (0)	635,75 (1208,4)	361,8 (683,79)	56 (0)
	Nombre patients FVIIa élevé	0	3	2	0
FXIIa HC (N=56 pg/ml)	Moyenne (écart type)	56 (0)	505 (1176,32)	417,29 (955,87)	56 (0)
	Nombre patients FVIIa élevé	0	2	1	0
D-Di EC (N=500 ng/ml)	Moyenne (écart type)	1494,33 (2170,37)	1165,67 (1056,61)	383 (34,95)	53,67 (91,68)
	Nombre patients FVIIa élevé	2	9	2	1
D-Di HC (N=500 ng/ml)	Moyenne (écart type)	377,25 (384,34)	399,58 (107,54)	645,71 (482,64)	297,4 (97,37)
	Nombre patients FVIIa élevé	1	3	3	0
Fibrinogène EC (N=2-4 g/l)	Moyenne (écart type)	3,57 (0,9)	3,95 (0,71)	3,27 (0,83)	4,3 (0,86)
	Nombre patients FVIIa élevé	2	5	1	3
Fibrinogène HC (N=2-4 g/l)	Moyenne (écart type)	3,18 (0,52)	3,77 (0,79)	3,31 (0,9)	4,02 (0,74)
	Nombre patients FVIIa élevé	0	2	2	2

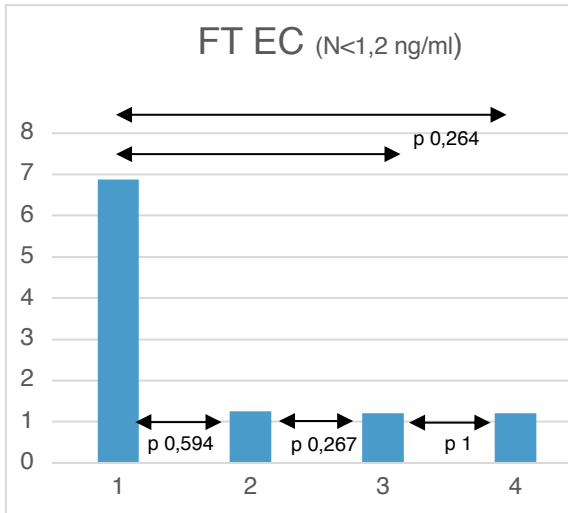
*Tableau 3 : Étude des facteurs par groupe en crise et hors crise.
EC en crise, HC hors crise, FVIIa facteur VII activé, FXIIa facteur XII activé, FT facteur
tissulaire, D-Di D-Dimères*



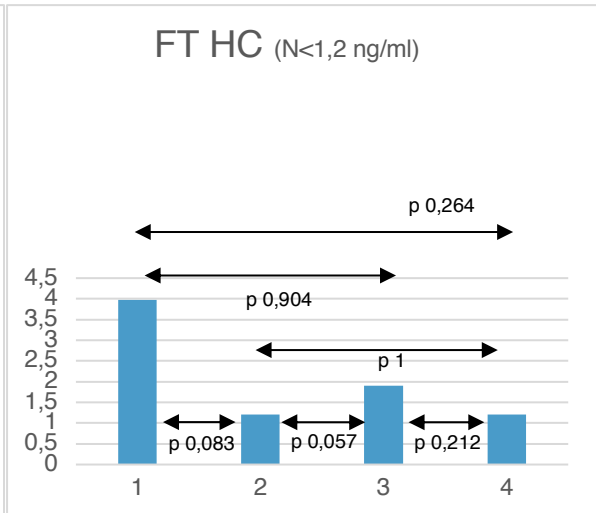
(A) Comparaison des taux moyens du FVIIa EC



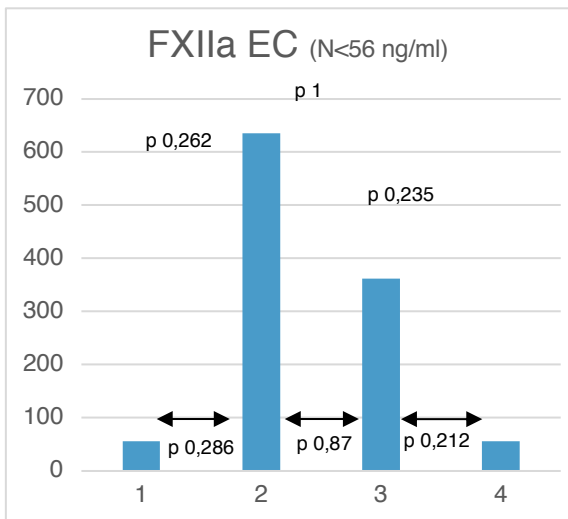
(B) Comparaison des taux moyens du FVIIa HC



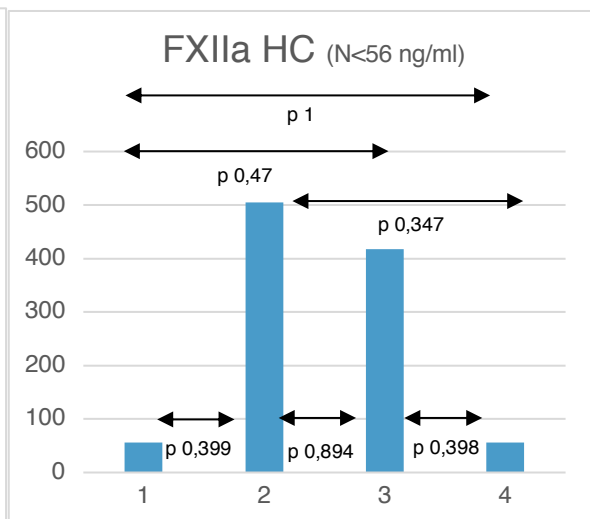
(C) Comparaison des taux moyens du FT EC



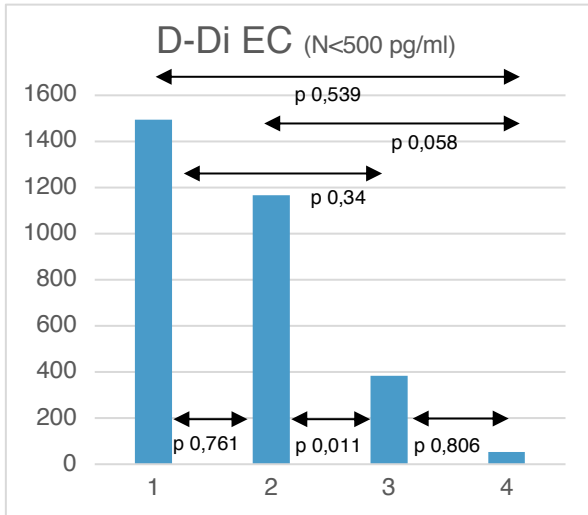
(D) Comparaison des taux moyens du FT HC



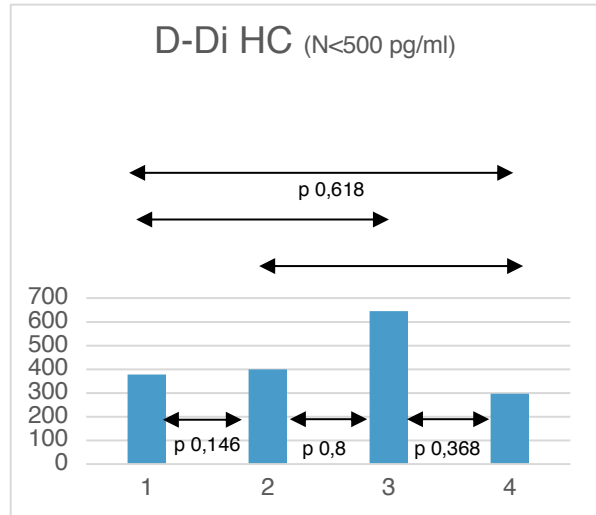
(E) Comparaison des taux moyens du FXIIa EC



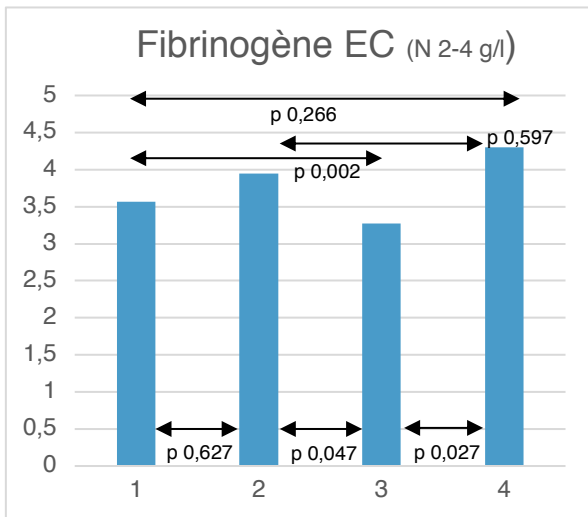
(F) Comparaison des taux moyens du FXIIa HC



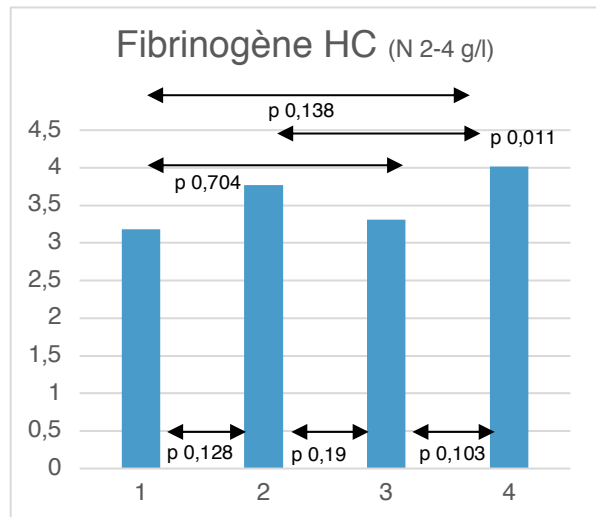
(G) Comparaison des taux moyens des D-dimères EC



(H) Comparaison des taux moyens des D-dimères HC



(I) Comparaison des taux moyens du fibrinogène EC



(J) Comparaison des taux moyens du fibrinogène HC

Figure 7 : comparaison des taux moyens des différents facteurs étudiés par EC et HC
 EC en crise, HC hors crise, FVIIa facteur VII activé, FXIIa facteur XII activé, FT facteur tissulaire, D-Di D-Dimères

EC versus HC	p Groupe 1	p Groupe 2	p Groupe 3	p Groupe 4
FVIIa	0,773	0,84	0,798	0,602
FT	0,85	0,149	0,142	1
FXIIa	1	0,446	0,657	1
D-Di	0,191	0,003	0,48	0,245
Fibrinogène	0,564	0,224	0,797	0,346

Tableau 4 : Comparaison des différents facteurs en crise et hors crise par groupe EC en crise, HC hors crise, FVIIa facteur VII activé, FXIIa facteur XII activé, FT facteur tissulaire, D-Di D-Dimères, p pvalue

DISCUSSION

Dans la littérature, plusieurs études ont tenté de mettre en évidence des anomalies de certains facteurs de la coagulation au cours de l'UCS ou des AE-Bk héréditaires par déficit en C1-INH, mais sans comparer les profils biologiques de ces deux entités pourvoyeuses d'AE.

Le taux de D-Dimères semble élevé pendant les crises d'AE de toute origine

Dans la littérature, le taux de D-Dimères semble corrélé à la sévérité de l'UCS et à sa résistance aux AH1.

En 2006 chez des patients UCS, Asero et al (31) ont comparé le taux de F1+2 chez 28 patients atteints d'UCS et 27 témoins : il était plus élevé chez les malades et ce d'autant plus que l'atteinte était sévère. En comparant le test cutané au plasma autologue (APST) versus le test cutané au sérum autologue (ASST) (c'est-à-dire du plasma sans fibrinogène), le taux F1+2 était plus élevé lorsque les 2 tests étaient positifs que quand seul l'APST l'était.

En 2008, Asero et al (32) ont étudié chez 95 patients : 8 atteints d'UCS sévère, 13 d'UCS minime et 74 témoins sains, les taux de D-Di, de F1+2. Les taux de D-Di et de F1+2 étaient significativement d'autant plus élevés que l'atteinte était sévère.

En 2008, Fudji et al (33) rapportaient chez 20 cas d'UCS l'augmentation du taux du complexe Thrombine-AntiThrombine III (TAT) et des D-Di, d'autant plus que la crise est longue et sévère mais avec un retour à la normale après la crise. Par ailleurs les taux de plaquettes, le temps de prothrombine (TP), le temps de céphaline activé (TCA), les protéines S et C, le complément (C3, C4), le fibrinogène, le facteur II et l'activité AT III étaient tous normaux. Chez 8 patients psoriasiques en revanche, il n'y avait pas d'augmentation du TAT ni des D-Di.

En 2011, Yldiz et al (34) ont étudié chez 42 patients atteints d'UCS et 35 témoins sains, le taux de F1+2 qui se retrouve plus élevés chez les patients. Ils ont aussi étudié chez ces 2 groupes l'auto réactivité des tests APST et ASST en utilisant des tests de contrôle et ne montrent pas de supériorité d'auto réactivité de l'un par rapport à l'autre.

En 2011, Asero et al (35) avaient étudié les D-Di, le F1+2 et la CRP chez 43 patients UCS versus 30 sujets sains. Les patients étaient ensuite répartis selon le résultat du test au sérum autologue (TSA) : 27 étaient positifs, 17 négatifs. Ils montraient une élévation significative des D-Di et du facteur F1+2 chez les UCS versus les témoins sains et étaient supérieurs dans le groupe « TSA positif » versus « TSA négatif ». Les variations de CRP observées n'étaient pas significatives entre les différents groupes.

Dans notre étude de très faible effectif, nous n'avons pas pu faire d'analyse en sous-groupe en fonction de la sévérité de l'atteinte. Cependant nous avons

constaté que le taux moyen des D-Dimères était élevé chez un grand nombre de patients (toutes étiologies confondues) au moment des crises. Les critères d'exclusion de notre étude afin d'éliminer une élévation des D-Di par une autre pathologie nous permettent de supposer que les voies de la coagulation entrent bien en jeu dans la physiopathologie des angioœdèmes, de toute origine.

L'activation de la voie extrinsèque ne semble pas commune à toutes les étiologies d'AE

Dans la littérature, l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation semble impliquée dans l'UCS.

En 2007, Asero et al (36) ont étudié chez 74 patients (37 atteints d'UCS et 37 témoins), les taux plasmatiques de FVIIa, FXIIa, F1+2, D-Di. Ils ont étudié aussi chez 10 patients et 10 témoins les taux cutanés de FT en immunohistochimie. Les taux de FVIIa, F1+2 et D-Di étaient statistiquement plus élevés chez les patients UCS que chez les témoins d'autant plus que leur atteinte était sévère. En revanche on trouvait des taux identiques normaux de FXIIa dans les 2 groupes. Le marquage de FT n'était observé que dans la peau des patients UCS.

En 2009, Wang et al (37) ont étudié 60 patients : 30 atteints d'UCS (4 atteintes légères, 11 modérées, 7 sévères, 8 très sévères) et 30 témoins, chez ont été dosés le TP, le TCA, les D-Di, le FVIIa et le TAT. Le TP et le TCA avaient des valeurs normales alors que les D-Di, le TAT et le FVIIa avaient des taux élevés. Seul le FVIIa avait des taux significativement corrélés à la sévérité de la maladie.

En 2014, Fares et al (38) ont étudié chez 30 patients atteints d'UCS appariés à 30 patients sains le taux de D-Di et de facteur VIIa (FVIIa). Les patients étaient répartis selon des critères de sévérité en 4 groupes (nombre et taille des plaques d'US). Les taux de D-Di et de FVIIa étaient plus élevés chez les patients malades, mais seuls les D-Di étaient plus élevés chez les patients les plus sévères. Les taux de D-Di et de FVIIa semblaient plus élevés chez le groupe de patients nécessitant des traitements plus complexes, mais de manière non significative.

Nos résultats sont donc plutôt en contradiction avec les données précédentes de la littérature puisque les taux moyens de FVIIa et de FT, témoins de l'activation de la voie extrinsèque ne semblaient pas anormaux chez les patients UCS avec ou sans AE, mais uniquement chez le groupe des AE-Bk.

L'activation de la voie intrinsèque ne semble pas impliquée dans les AE-Bk

Dans la littérature, les taux de FXIIa, reflet de l'activation de la voie intrinsèque, semblent élevés uniquement chez les patients atteints d'AE-Bk héréditaires

(même à l'état basal). Chez ces derniers, les taux de FVIIa semblent également augmentés par rapport aux sujets sains.

En 1997, Cugno et al (39) étudiaient 19 patients atteints d'AEH en rémission, 5 patients atteints d'AEH en crise et 6 patients atteints d'AE avec déficit en C1-INH acquis (AEA) en rémission et lors de 7 crises ainsi que 30 témoins sains appariés selon l'âge et le sexe. Étaient mesurés les taux de F1+2, FVIIa et FXIIa via des techniques ELISA ainsi que le taux de clivage du kininogène. Le F1+2 montrait une augmentation légère en rémission et importante en crise que ce soit dans le groupe AEH ou AEA. Les taux de FVIIa et FXIIa étaient normaux en rémission et augmentés en crise que ce soit dans AEH ou dans les AEA. Le clivage du kininogène était élevé en rémission seulement pour les AEA et était élevé pour les 2 pendant les crises.

En 2009, Cugno et Al, (40) recherchaient des biomarqueurs de crise d'AE-Bk. Ils ont donc étudié les taux de F1+2 et de D-Di chez 28 patients atteints de déficit en C1-INH en crise et hors crise, chez 35 patients sans déficit en C1-INH lors de crise de coliques abdominale et chez 20 patients sains. Le taux de F1+2 était augmenté chez les patients atteints de C1-INH même hors crise et augmentait davantage lors des crises alors qu'il restait normal lors des crises de coliques abdominales chez les témoins. Le taux de D-Di était aussi augmenté chez les patients atteints de C1-INH même hors crise et augmentait davantage lors des crises. Ce taux augmentait de façon non significative lors des crises de coliques abdominales chez les témoins.

En 2010, Joseph et Al (41) étudiaient chez 9 patients atteints d'AEH et 1 témoin sain, les taux de FXIIa, plasmine et kallicréine à l'état basal, au moment d'une crise et 1h, 4h, puis 12h après administration de C1-INH. Le taux de FXIIa était plus élevé à l'état basal chez les AEH par rapport au témoin, puis il augmentait significativement pendant la crise avant un retour progressif à la normale en 12h. Il en était de même avec la plasmine et la kallicréine.

En 2011, Van Geffen et al (42) étudient chez 43 patients atteints d'AEH (23 en crise et 20 en rémission) en comparaison à 20 patients contrôles, les taux plasmatiques de F1+2, D-Di et de complexe Plasmine-anti-plasmine (PAP) ainsi que l'activité du C1-INH et de l'antigène du C1-INH. Les valeurs de F1+2, D-Di et PAP étaient augmentées chez les patients atteints mais de manière significative seulement en crise. Les taux de C1-INH étaient abaissés chez les patients atteints de manière significative qu'ils soient en crise ou en rémission.

Dans notre étude au contraire, les taux moyens de FXIIa, reflet de la voie intrinsèque, ne semblaient anormaux que chez les patients avec UCS présentant des AE (groupe 2) ainsi que chez les AEI, mais pas chez les patients avec un AE-Bk.

Profil épidémiologique et biologique du groupe des AEI

Sous réserve d'effectifs très faibles limitant la puissance de cette étude, le groupe 3 des AEI (n=7) semblait présenter un profil de coagulation plutôt comparable au groupe 2 des AE-Mast avec un taux moyen de FVIIa et de FT normaux en crise et hors crise, un taux de FXIIa augmenté en crise et hors crise. De façon surprenante, le taux de D-Dimères était plus élevé hors crise dans le groupe AEI.

Ces résultats pourraient refléter que le groupe 3 des AEI comportent une proportion importante d'AEI non histaminergiques qui seraient en réalité des UCS rebelles aux AH1 et se présentant sous la forme d'AE isolés.

Il est cependant à noter que le profil épidémiologique de ce groupe 3 est différent des groupes d'UCS avec ou sans AE. En effet, dans ce groupe, le nombre d'hommes est deux fois plus important que dans le groupe 2 des AE-Mast : le *sex ratio* H/F y est de 0,4 versus 0,2. Cette prédominance masculine est inhabituelle car les études épidémiologiques dans l'UCS rapportent plutôt un *sex ratio* H/F avoisinant 1/3.

Prise en charge des AEI non histaminergiques

Place de l'omalizumab

Malgré leur inhabituelle prédominance masculine, les AEI récurrents résistant aux AH1 semblent donc représenter un sous-groupe de patients UCS pour lesquels les recommandations internationales sur l'UCS pourraient être suivies, à savoir le recours en 3^{ème} ligne à l'omalizumab.

Place du montelukast

Les réactions d'hypersensibilité immédiate non allergique aux anti-inflammatoires non stéroïdiens sont volontiers des AE plutôt que de l'urticaire superficielle. Les leucotriènes produits par les mastocytes seraient davantage impliqués dans leur mécanisme physiopathologique. Cependant, l'efficacité des molécules anti-leucotriènes (montelukast) n'a pas été évaluée dans les AEI et reste décevante en pratique clinique courante dans notre expérience.

Place de traitements ciblant la bradykinine

Montinaro 2013 (24), Del corso 2012 (25), et Colas 2012 (26) ont chacun rapporté un cas d'AEI en échec des AH1, corticoïdes, adrénaline et AT, efficacement traité par 30mg d'icatibant sous-cutané en crise : la régression de la crise est survenue en 9h contre les 36h habituellement nécessaires chez le premier patient, en 6h à 5 reprises chez le 2^{ème}, et rapidement après un arrêt immédiat de la progression de l'AE chez le 3^{ème}.

Quatre autres cas d'efficacité de concentrés de C1-INH ou de l'écallantide ont été rapportés (27-30).

Avec seulement 7 cas rapportés dans la littérature et en considérant les coûts importants des traitements antagonistes de la Bk (plus de 1400 euros l'injection sous-cutanée d'icatibant 30mg), il ne semble pas possible de proposer cette option thérapeutique.

Place des traitements ciblant les voies de la coagulation

Acide tranexamique

En 1999, Cicardi et al (20) rapportaient 15 cas de patients AEI ayant bénéficié d'un traitement par AT 3g/j avec diminution progressive pour obtenir la dose minimale efficace. Huit ont eu une rémission complète et 7 une rémission partielle (diminution en fréquence et en intensité des crises) avec poursuite de l'AT à 0,5-3g/j pour une médiane de 48 mois (12-282 mois). Un seul a dû interrompre le traitement à 11 mois à cause d'un infarctus du myocarde.

En 2010, Du-Thanh et al (21) rapportaient 25 cas de patients AEI traités par 3g/j d'AT. Deux étaient sortis de l'étude devant une inefficacité et une intolérance digestive. 23 ont eu une réponse favorable : 6 rémissions complètes avec doses quotidiennes de 0,5 à 2g/j, 6 rémissions complètes nécessitant une dose de 3g/j, 11 rémissions partielles (diminution de la fréquence et de l'intensité des crises) avec doses quotidiennes de 3g/j.

En 2014, Wintenberger et al (22) rapportaient 19 cas de patients atteints d'AEI avec en moyenne sur 6 mois 15 crises dont 5 sévères. Sous AT à la dose de 1 à 3g/jour, 16 patients ont eu une réponse partielle.

En 2015, Mansi et al (23) rapportaient dans une vaste étude portant sur 1058 patients avec AE sans US, 38 cas de patients AEI traités par AT entre 0.5 et 3g/j avec uniquement des réponses partielles chez 37 et 1 absence de réponse.

Hors contre-indications éventuelles, l'utilisation d'acide tranexamique au long cours peut donc être discutée du fait de son efficacité décrite dans quelques études sur des AEI mais également dans l'urticaire retardée à la pression, qui est de présentation volontiers œdémateuse et douloureuse davantage que prurigineuse.

Traitements anti-coagulants et anti-agrégants

Enfin, les traitements anti-coagulants tels que les anti-vitamine K ou l'héparine sous-cutanée, prescrits dans le cadre de l'AMM, ont été décrits comme « accidentellement » efficaces sur certaines UCS mais la balance bénéfice-risque d'une telle utilisation n'est pas en leur faveur (46-48).

Néanmoins, certains auteurs ont proposé le recours au dipyridamole dans les UCS avec un taux de F1+2 élevé (49), avec peu d'efficacité dans notre expérience.

CONCLUSION

Sous réserve des effectifs très faibles de notre étude, les AEI récurrents rebelles aux AH1 semblent avoir un profil biologique de coagulation proche des AE-Mast, bien qu'ils n'en partagent pas le profil épidémiologique.

A ce titre, des études évaluant sur de grands effectifs l'efficacité des mesures des recommandations internationales sur l'UCS seront déterminantes dans leur future prise en charge.

Néanmoins, la prédominance masculine et la présence d'une possible activation du FXII dans notre étude, en contradiction avec les données actuelles de la littérature sur l'UCS devraient conduire à des études sur de plus larges effectifs incluant une exploration si possible plus fine de la coagulation.

REFERENCES

1. Madsen F, Attermann J, Linneberg A. Epidemiology of non-hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol.* sept 2012;92(5):475-9.
2. O'Donnell BF, Lawlor F, Simpson J, Morgan M, Greaves MW. The impact of chronic urticaria on the quality of life. *Br J Dermatol.* févr 1997;136(2):197-201.
3. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* mai 2014;69(5):602-16.
4. Champion RH, Roberts SO, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angio-oedema. A review of 554 patients. *Br J Dermatol.* août 1969;81(8):588-97.
5. Kaplan AP. Clinical practice. Chronic urticaria and angioedema. *N Engl J Med.* 17 janv 2002;346(3):175-9.
6. Agostoni A, Cicardi M. Replacement therapy in hereditary and acquired angioedema. *Pharmacol Res.* sept 1992;26 Suppl 2:148-9.
7. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 19 mai 2006;343(4):1286-9.
8. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, Braenne I, Staubach-Renz P, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* févr 2018;73(2):442-50.
9. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy.* juill 2014;69(7):868-87.
10. Staevska M, Popov TA, Kralimarkova T, Lazarova C, Kraeva S, Popova D, et al. The effectiveness of levocetirizine and desloratadine in up to 4 times conventional doses in difficult-to-treat urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2010;125(3):676-82.
11. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy.* févr 2012;67(2):147-57.
12. Sands MF, Blume JW, Schwartz SA. Successful treatment of 3 patients with recurrent idiopathic angioedema with omalizumab. *J Allergy Clin Immunol.* oct 2007;120(4):979-81.
13. Von Websky A, Reich K, Steinkraus V, Breuer K. Complete remission of severe chronic recurrent angioedema of unknown cause with omalizumab. *J Dtsch Dermatol Ges.* juill 2013;11(7):677-8.

14. Ozturk AB, Kocaturk E. Omalizumab in recurring larynx angioedema: a case report. *Asia Pac Allergy*. avr 2014;4(2):129-30.
15. Azofra J, Díaz C, Antépara I, Jaúregui I, Soriano A, Ferrer M. Positive response to omalizumab in patients with acquired idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. mai 2015;114(5):418-419.e1.
16. Kutlu A, Karabacak E, Aydın E, Akarsu S, Öztürk S. Efficacy of Omalizumab in a Patient with Angioedema Clinically Resembling a Hereditary Angioedema. *Ann Dermatol*. juin 2016;28(3):381-2.
17. Muñoz JP, Casado AF, Taboada AC, Campos Muñoz L, Bran EL. Successful treatment of refractory idiopathic angio-oedema with omalizumab: review of the literature and function of IgE in angio-oedema. *Clin Exp Dermatol*. juin 2016;41(4):399-402.
18. Faisant C, Du Thanh A, Mansard C, Deroux A, Boccon-Gibod I, Bouillet L. Idiopathic Non-histaminergic Angioedema: Successful Treatment with Omalizumab in Five Patients. *J Clin Immunol*. janv 2017;37(1):80-4.
19. Bucher MC, Petkovic T, Helbling A, Steiner UC. Idiopathic non-histaminergic acquired angioedema: a case series and discussion of published clinical trials. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:27.
20. Cicardi M, Bergamaschini L, Zingale LC, Gioffré D, Agostoni A. Idiopathic nonhistaminergic angioedema. *Am J Med*. juin 1999;106(6):650-4.
21. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C, Guillot B. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. *Allergy*. 1 juin 2010;65(6):793-5.
22. Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, Kanny G, Jeandel PY, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol*. oct 2014;178(1):112-7.
23. Mansi M, Zanichelli A, Coerezza A, Suffritti C, Wu MA, Vacchini R, et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med*. mai 2015;277(5):585-93.
24. Montinaro V, Loizzo G, Zito A, Castellano G, Gesualdo L. Successful treatment of a facial attack of angioedema with icatibant in a patient with idiopathic angioedema. *Am J Emerg Med*. août 2013;31(8):1295.e5-6.
25. Del Corso I, Puxeddu I, Sardano E, Geraci S, Breggia M, Rocchi V, et al. Treatment of idiopathic nonhistaminergic angioedema with bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *Ann Allergy Asthma Immunol*. juin 2012;108(6):460-1.
26. Colás C, Montoiro R, Fraj J, Garcés M, Cubero JL, Caballero T. Nonhistaminergic idiopathic angioedema: clinical response to icatibant. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(7):520-1.
27. Berry A, Firszt R. Successful treatment of idiopathic angioedema with ecallantide. *J Allergy Clin Immunol Pract*. juin 2013;1(3):297-8.

28. Dy TB, Rasheed M, Parikh P, Bernstein L. Resolution of an acute attack of idiopathic angioedema with ecallantide. *Ann Allergy Asthma Immunol.* sept 2013;111(3):224-6.
29. Stahl MC, Harris CK, Matto S, Bernstein JA. Idiopathic nonhistaminergic angioedema successfully treated with ecallantide, icatibant, and C1 esterase inhibitor replacement. *J Allergy Clin Immunol Pract.* déc 2014;2(6):818-9.
30. Gravante C, Carucci L, Bova M, Petraroli A, Genovese A, Marone G. Prophylactic treatment with plasma-derived C1 inhibitor in idiopathic non-histaminergic angioedema. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(6):658-9.
31. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Cugno M. Plasma of patients with chronic urticaria shows signs of thrombin generation, and its intradermal injection causes wheal-and-flare reactions much more frequently than autologous serum. *J Allergy Clin Immunol.* mai 2006;117(5):1113-7.
32. Asero R, Tedeschi A, Riboldi P, Griffini S, Bonanni E, Cugno M. Severe chronic urticaria is associated with elevated plasma levels of D-dimer. *Allergy.* févr 2008;63(2):176-80.
33. Fujii K, Usuki A, Kan-No Y, Ohgou N. Elevation of circulating thrombin-antithrombin III complex and fibrin degradation products in urticaria: a laboratory finding unrelated to intravascular coagulopathy. *J Dermatol.* mai 2008;35(5):308-10.
34. Yıldız H, Karabudak O, Doğan B, Harmanyeri Y. Evaluation of autologous plasma skin test in patients with chronic idiopathic urticaria. *Br J Dermatol.* déc 2011;165(6):1205-9.
35. Asero R, Cugno M, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in plasma from chronic urticaria patients with negative autologous plasma skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* févr 2011;25(2):201-5.
36. Asero R, Riboldi P, Tedeschi A, Cugno M, Meroni P. Chronic urticaria: a disease at a crossroad between autoimmunity and coagulation. *Autoimmun Rev.* nov 2007;7(1):71-6.
37. Wang F, Tang H, Xu J-H, Kang K-F. Activation of the blood coagulation cascade is involved in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2009;123(4):972-3; author reply 973-974.
38. Farres MN, Refaat M, Melek NA, Ahmed EE, Shamseldine MG, Arafa NA. Activation of coagulation in chronic urticaria in relation to disease severity and activity. *Allergol Immunopathol (Madr).* avr 2015;43(2):162-7.
39. Cugno M, Cicardi M, Bottasso B, Coppola R, Paonessa R, Mannucci PM, et al. Activation of the coagulation cascade in C1-inhibitor deficiencies. *Blood.* 1 mai 1997;89(9):3213-8.
40. Cugno M, Zanichelli A, Bellatorre AG, Griffini S, Cicardi M. Plasma biomarkers of acute attacks in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergy.* févr 2009;64(2):254-7.

41. Joseph K, Tholanikunnel TE, Kaplan AP. Treatment of episodes of hereditary angioedema with C1 inhibitor: serial assessment of observed abnormalities of the plasma bradykinin-forming pathway and fibrinolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* janv 2010;104(1):50-4.
42. Van Geffen M, Cugno M, Lap P, Loof A, Cicardi M, van Heerde W. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol.* mars 2012;167(3):472-8.
43. Kolkhir P, Altrichter S, Hawro T, Maurer M. C-reactive protein is linked to disease activity, impact, and response to treatment in patients with chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* avr 2018;73(4):940-8.
44. Cugno M, Marzano AV, Asero R, Tedeschi A. Activation of blood coagulation in chronic urticaria: pathophysiological and clinical implications. *Intern Emerg Med.* avr 2010;5(2):97-101.
45. Takeda T, Sakurai Y, Takahagi S, Kato J, Yoshida K, Yoshioka A, et al. Increase of coagulation potential in chronic spontaneous urticaria. *Allergy.* mars 2011;66(3):428-33.
46. Spring P, Angelillo-Scherrer A, Bigliardi P. Chronic idiopathic urticaria successfully treated by anticoagulant drugs. *Eur J Dermatol.* 2012 Nov-Dec;22(6):788-90
47. Asero R, Tedeschi A, Cugno M. Heparin and tranexamic Acid therapy may be effective in treatment-resistant chronic urticaria with elevated d-dimer: a pilot study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152(4):384-9
48. Chua SL, Gibbs S. Chronic urticaria responding to subcutaneous heparin sodium. *Br J Dermatol.* 2005 Jul;153(1):216-7.
49. Khalaf AT, Liu XM, Sheng WX, Tan JQ, Abdalla AN. Efficacy and safety of desloratadine combined with dipyridamole in the treatment of chronic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 Apr;22(4):487-92).

ANNEXES

**NOTE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS
PARTICIPANT AU PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE :**

"Recherche de biomarqueurs discriminants dans les angioédèmes isolés récurrents"

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous a proposé de participer au protocole de recherche intitulé **«Recherche de biomarqueurs discriminants dans les angioédèmes isolés récurrents»**

coordonné par le Docteur/Professeur.....,

service de du CHU de _____

dont l'investigateur principal est le Docteur Marie FONDAIN, Département de Dermatologie CHU Saint Eloi, 80 Avenue Augustin Fliche 34295 Montpellier Cedex 5 et dont le CHU de Montpellier, 191 avenue du Doyen Gaston Giraud, 34 295 Montpellier Cedex 5 est promoteur.

Nous vous proposons de lire attentivement cette note d'information qui a pour but de répondre aux questions que vous seriez susceptible de vous poser avant de prendre votre décision de participation en signant le consentement éclairé.

Vous pourrez à tout moment durant l'essai vous adresser au médecin investigateur pour lui poser toutes les questions complémentaires. De même, vous êtes libre d'exprimer votre opposition à la participation à cette étude. Une opposition orale est suffisante.

Vous pouvez faire appel à une personne de confiance.
132 patients participent à cette recherche biomédicale.

1) Quel est l'objectif de la recherche ?

Cette recherche a pour but de mettre en évidence une différence entre les taux de plusieurs facteurs de la coagulation mesurés dans 4 groupes de patients présentant différentes catégories d'angioédèmes et/ou d'urticaire en plaques isolée. En effet, de précédentes recherches ont montré que les facteurs de la coagulation sanguine permettraient de mieux définir les différentes formes d'angioédème et d'urticaire en plaques et de mieux les prendre en charge.

2) Quelle est la méthodologie ?

Cette recherche se résume à mesurer le taux de plusieurs facteurs de la coagulation (« hémostase ») dans le sang des patients souffrant d'angioédèmes et/ou d'urticaire en plaques pendant une crise et à distance d'une crise. Il s'agit donc d'effectuer une prise de sang au cours d'une consultation de suivi habituel, pendant une crise ou à distance d'une crise, et une deuxième prise de sang, dans un délai maximal de 2 ans entre les 2 prélèvements, à distance de

la crise si le premier prélèvement a été réalisé au moment d'une crise ou pendant une prochaine crise dans l'autre cas.

3) Description de la pathologie et de sa prise en charge

Deux grandes situations peuvent conduire au développement d'angioedèmes, il s'agit de l'accumulation de molécules responsables des symptômes :

- l'**histamine** est une molécule qui est capable de provoquer de l'urticaire en plaques superficielles seules ou associées à des angioedèmes (aussi appelés "urticaire profonde"), mais également des angioedèmes isolés sans plaques. On parle dans ce cas d'urticaire chronique.

- la **bradykinine** est une autre molécule capable de provoquer des angioedèmes, mais pas de plaques d'urticaire. On parle dans ce cas d'angioedèmes à bradykinine dont il existe des formes héréditaires et des formes acquises (à cause de certains médicaments par exemple).

Le diagnostic est parfois difficile car les examens biologiques actuellement disponibles ne permettent pas toujours d'identifier si c'est l'histamine ou la bradykinine qui est responsable, ce qui modifie pourtant le traitement : médicaments anti-histaminiques ou anti-bradykiniques.

L'objectif de cette étude est de mettre en évidence des différences biologiques entre toutes les formes d'angioedèmes et d'urticaire afin de mieux les définir et de mieux orienter les choix de traitement. Notre choix s'est porté sur l'étude des facteurs de la coagulation sanguine qui semblent impliqués à des degrés divers dans ces situations, d'après de précédentes recherches.

4) Déroulement de la recherche

Si vous acceptez de participer à cette étude, et après avoir lu cette note d'information, votre médecin vous demandera de signer un formulaire de consentement, dont vous recevrez un exemplaire à conserver.

Dans le cadre d'une consultation dans le Centre de Référence qui vous suit habituellement, à votre arrivée, l'infirmière effectuera un prélèvement de sang qui correspond au bilan sanguin de votre suivi habituel auquel seront rajoutés 4 prélèvements de 5 mL pour le dosage spécifique de plusieurs facteurs de la coagulation (soit un total de 20 mL supplémentaires par rapport à votre suivi classique). Si vous êtes en situation de crise au moment de cette première visite, un prélèvement sanguin appelé « en crise » sera effectué sur place comme indiqué précédemment et une ordonnance de nouveau prélèvement à faire « hors crise » vous sera remise, soit en revenant dans le département du Centre de Référence qui vous suit habituellement, soit en vous rendant dans l'hôpital le plus proche de chez vous.

Si vous n'êtes pas en situation de crise au moment de cette première visite, un prélèvement sanguin appelé « hors crise » sera effectué sur place comme indiqué précédemment et une ordonnance de nouveau prélèvement à faire au cours d'une crise vous sera remise, soit en revenant dans le département du Centre de Référence qui vous suit habituellement, soit en vous rendant dans l'hôpital le plus proche de chez vous.

Concernant les prélèvements biologiques et le dosage des facteurs de la coagulation prévu dans cette étude, les résultats de l'analyse de l'ensemble des échantillons pourront être publiés. En aucun cas, vous ne pourrez être identifié(e) en tant que participant(e) à cette étude.

Les prélèvements feront l'objet d'une collection biologique (n°....) qui sera hébergée au sein du Centre de Collections Biologiques de l'Hôpital de Montpellier (CCBHM) sous la responsabilité du Dr Anne-Marie DUPUY, responsable des collections de liquides biologiques. Les prélèvements

seront conservés à - 80°C dans le Laboratoire d'Hématologie Biologique pendant une durée de 10 ans à compter de la fin de l'étude, et à l'issue de cette période, ils seront détruits.

5) Quelle sera la durée de votre participation ?

Si vous acceptez de participer à cette étude, la durée maximale de votre participation sera de 2 ans dans le cadre de ce projet. Après cette période, vous continuerez à bénéficier d'un suivi habituel de votre pathologie.

6) Quel est votre calendrier de traitement et de suivi médical ?

La participation à cette recherche n'entraînera aucune modification dans vos traitements habituels et dans le suivi médical de votre maladie.

Vos traitements resteront donc ceux prescrits par le médecin qui vous suit. Votre participation à cette recherche n'empêchera pas votre médecin de modifier vos traitements en fonction de l'évolution de votre état de santé.

7) Quels sont vos droits en tant que participant à cette recherche ?

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec le médecin investigateur ; vous pourrez être suivi par la même équipe médicale.

Votre participation à cette recherche n'engendrera aucun frais supplémentaire par rapport à ceux que vous auriez dans le suivi habituel de cette maladie. Si vous acceptez de participer au présent projet, tous les frais liés à l'étude seront pris en charge par le promoteur.

8) De quelle protection bénéficiez-vous dans le cadre de cette recherche ?

Le promoteur de cet essai qui en assure la gestion et qui a la responsabilité de cette recherche est le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier situé au 191, avenue du Doyen Gaston Giraud - 34295 Montpellier Cedex 5 - France.

Le CHU de Montpellier a pris toutes les dispositions prévues par la loi relative à la protection des personnes se prêtant à des recherches biomédicales, la loi de santé publique (n° 2004-806) du 9 août 2004 (Titre 2 du Livre I du Code de La Santé Publique).

Le CHU de Montpellier devant assumer l'indemnisation des éventuelles conséquences dommageables de la recherche biomédicale pour la personne qui s'y prête, a souscrit une assurance de recherches biomédicales, conformément à la législation en vigueur (Contrat n° 138.983, auprès de la Société Hospitalière d'Assurances Mutuelles (Sham) 18 rue Edouard Rochet 69372 LYON CEDEX 08 Tel : 04 72 75 50 25 Fax : 04 72 74 22 32).

Lorsque la responsabilité du promoteur n'est pas engagée, les participants peuvent être indemnisés auprès de l'ONIAM, (*Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux, 36, Avenue du Général de Gaulle, 93175 BAGNOLET Cedex, N° Vert : 0800 779 887*) dont la mission concerne l'indemnisation des victimes d'aléas thérapeutiques .

Les modalités de ce protocole ont été soumises à autorisation auprès du Comité de Protection des Personnes (CPP) (CPP Sud Méditerranée I) lesquelles a pour mission de vérifier la pertinence scientifique de l'essai, les conditions requises pour votre protection et le respect de vos droits.

Le protocole a reçu l'autorisation de l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) le 13 janvier 2016 sous le n° 160022B-42 et l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée I le 17 février 2016.

9) Aspect confidentiel des données

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par le promoteur de l'essai et soumises au secret professionnel.

Dans le cadre de la recherche biomédicale à laquelle il vous est proposé de participer, un traitement automatisé et anonymisé de certaines de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière qui vous a été présentée. A cette fin, les données médicales vous concernant seront transmises au Promoteur de la recherche en France. Ces données seront identifiées par un numéro de code et vos initiales (1^{ère} lettre du nom, 1^{ère} lettre du prénom). Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par les lois n° 94-548 du 1er Juillet 1994, n° 2002-303 du 4 mars 2002, et 2004-801 du 6 août 2004) vous disposez d'un droit d'opposition (article 38), d'accès (article 39), et de rectification (article 40) relatif au traitement de vos données personnelles. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche qui seul connaît votre identité. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Les informations concernant votre identité seront tenues confidentielles par votre médecin investigateur.

De plus si vous le souhaitez, vous serez informé(e), à votre demande, des résultats globaux de l'essai par le médecin investigateur.

Si vous acceptez de participer à cette recherche, et après avoir lu cette note d'information, votre médecin vous demandera de signer un formulaire de consentement, dont vous recevrez un exemplaire à conserver.

11) A qui devez-vous vous adresser en cas de questions ou de problèmes ?

En cas de problèmes, d'événements indésirables en cours d'essai ou de questions, vous pouvez vous adresser aux personnes suivantes :

Vos contacts dans l'étude
Docteur Marie FONDAIN Dermatologue (CHU Saint Eloi Montpellier : 04 67 33 69 03)
Coordonnées du médecin référent du patient sur le centre
.....
.....
.....

Annexe 1 : Notice d'information remise aux patients

CONSENTEMENT ECLAIRE POUR LES PATIENTS MAJEURS
AVEC COLLECTION

Titre de l'étude

« Recherche de biomarqueurs discriminants dans les angioedèmes isolés récurrents »

Je soussigné (e) Nom et Prénom : _____

 Adresse: _____

accepte par la présente de participer à la recherche intitulée : « Recherche de biomarqueurs discriminants dans les angioedèmes isolés récurrents » dont le promoteur est le CHU de Montpellier.

Cette recherche est coordonnée par le Dr Marie Fondain investigateur coordinateur de l'étude Département de Dermatologie CHU St Eloi 80 Avenue Augustin Fliche 34 295 Montpellier Cedex5, et conduite par les Professeurs Bouillet et Bérard, et les Docteurs Du-Thanh, Raison-Peyron et Llanos, investigateurs associés.

- J'ai lu la note d'information réservée au patient, et j'ai bien pris connaissance de l'objectif de l'étude, des bénéfices attendus, des contraintes et des risques prévisibles. De plus les conditions de sa réalisation m'ont été clairement indiquées par le médecin cité plus haut.
- Je connais la possibilité de faire appel à une personne de confiance.
- Je certifie sur l'honneur être affilié à un régime de Sécurité Sociale.
- J'ai bien noté que le présent consentement ne décharge pas le promoteur et l'investigateur de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- Je connais la possibilité qui m'est réservée à tout moment d'interrompre ma participation sans en fournir la raison et sans que cela ne me porte préjudice, ni que cela porte atteinte aux soins qui continueront à m'être prodigués.
- J'ai bien noté que j'ai le droit d'être informé(e) des résultats globaux de cette recherche selon les modalités qui ont été précisées dans la note d'information.
- J'ai été informé(e) que les prélèvements seront conservés dans le cadre d'une collection biologique :
 - pendant la durée de l'étude à -80°C au Laboratoire d'Hématologie Biologique du Centre Hospitalier Universitaire à Montpellier.
 - pendant une durée de 10 ans à compter de la fin de l'étude, à - 80°C dans ce même laboratoire sous la responsabilité du Dr DUPUY (responsable des collections de liquides biologiques).

et qu'ils ne seront pas utilisés à d'autres fins que cette recherche, et qu'ils seront détruits ensuite selon les procédures réglementaires.

- Les données de cette étude resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par les personnes qui collaborent à la recherche, désignées par l'investigateur. En application de la loi "Informatique et Liberté" du 6 Janvier 1978, modifiée par les lois n° 94-548 du 1er Juillet 1994, n° 2002-303 du 4 mars 2002, et 2004-801 du 6 août 2004, j'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude, puissent faire l'objet d'un traitement par le promoteur ou pour son compte. J'ai bien noté que les droits d'accès (article 39) et de rectification (article 40), que m'ouvrent les textes susvisés, pourront s'exercer à tout moment auprès du Dr Marie Fondain, ou l'un des investigateurs associés figurant sur la note d'information, et que les données me concernant pourront m'être communiquées directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de mon choix.
- J'ai bien noté que cette étude a reçu l'autorisation de l'ANSM le 13 janvier 2016 et l'avis favorable du CPP Sud-Méditerranée I, le 17 février 2016
- J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement.
- J'ai lu et reçu un exemplaire de ce formulaire et j'accepte de participer au présent protocole.

Fait à _____,

Signature du patient

le

Signature de l'investigateur

le

J'ai oralement expliqué l'étude au patient en termes appropriés et compréhensibles. Je pense avoir informé complètement le patient sur la nature de cette étude et sur ses avantages et risques potentiels.

Nom du médecin-investigateur _____

Signature de l'investigateur

le

Partie à compléter par le médecin-investigateur



HOPITAL ST ELOI
80, Avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER CEDEX 5
<http://www.chu-montpellier.fr>

Montpellier
le,

Pôle d'Activité "CLINIQUES MEDICALES"
DERMATOLOGIE

LE DOCTEUR AURELIE DU THANH

A faire dans un laboratoire d'analyse médicale d'un centre hospitalier du languedoc-roussillon:
Dans les 72h suivant l'apparition d'une crise:
1 prélèvement sanguin veineux comportant:
- dosage CRP - Fibrinogène - DDimères
- 4 tubes citratés à centrifuger 2 fois puis congeler dans l'heure à -20°C sous forme de 8 aliquots de plasma.
Mode de conservation y compris pendant le transport -20°C
Ecrire sur les tubes : ANGIOCOAG svp
Acheminer au département d'hématologie biologique du CHRU de Montpellier à l'attention des Dr DIAZ Isabelle et Dr BUTHIAU Delphine, via enveloppe CERBA.

N° RPPS : 10004424064



N° FINESS : 340782036



Annexe 3 : Ordonnance remise aux patients pour réaliser le prélèvement sanguin hors du CHU EC.



HOPITAL ST ELOI
80, Avenue Augustin Fliche
34295 MONTPELLIER CEDEX 5
<http://www.chu-montpellier.fr>

Montpellier
le,

Pôle d'Activité "CLINIQUES MEDICALES"
DERMATOLOGIE

LE DOCTEUR AURELIE DU THANH

A faire dans un laboratoire d'analyse médicale d'un centre hospitalier du languedoc-roussillon:

Minimum 15 jours suivant 1 crise:

1 prélèvement sanguin veineux comportant:

- dosage CRP - Fibrinogène - DDimères

- 4 tubes citratés à centrifuger 2 fois puis congeler dans l'heure à -20°C sous forme de 8 aliquots de plasma.

Mode de conservation y compris pendant le transport -20°C

Ecrire sur les tubes : ANGIOCOAG svp

Acheminer au département d'hématologie biologique du CHRU de Montpellier à l'attention des Dr DIAZ Isabelle et

Dr BUTHIAU Delphine, via enveloppe CERBA.

N° RPPS : 10004424064



N° FINESS : 340782036



Annexe 4 : Ordonnance remise aux patients pour réaliser le prélèvement sanguin hors du CHU HC.

GROUPE	Patients	EC / HC (date)	FVIIa (mU/ml)	Facteur Tissulaire (pg/ml)	FXIIa (pg/ml)	DDI (ng/ml)	Fibrinogène (g/l)	CRP (mg/l)
1	1	EC (23/6/16)	74,1	<1,2	<56	283	3,2	3,4
		HC (21/7/16)	94,5	<1,2	<56	<200	3,4	2
	2	EC (20/5/17)	85,1	<1,2	<56	1918	4,5	5,2
		HC (11/7/17)	93,5	<1,2	<56	943	3,8	6,5
	3	EC (21/9/17)	246	23,89	<56	4000	4,1	16,7
		HC (06/11/17)	73,8	<1,2	<56	273	2,8	2,2
	4	EC (6/11/17)	179,7	1,2	<56	<200	2,5	0,3
		HC (7/7/17)	229,7	9,5	<56	93	2,7	0,5
2	5	EC (6/6/16)	74,1	<1,2	<56	565	4	5,9
		HC (23/6/16)	80,2	<1,2	<56	461	3,8	3,1
	6	EC (14/6/16)	89,9	1,9	1590	998	4,2	4,6
		HC (3/8/16)	96,7	<1,2	<56	532	3,7	13
	7	EC (24/8/16)	44,7	<1,2	<56	413	3,1	1
		HC (28/6/16)	40,1	<1,2	<56	276	3,8	0,9
	8	EC (14/6/16)	96,7	<1,2	<56	1573	3,9	6
		HC (4/10/16)	102,4	<1,2	<56	301	3,2	0,9
	9	EC (15/7/16)	86,5	<1,2	<56	574	3,7	9,9
		HC (29/11/17)	83,7	<1,2	<56	284	4	1,8
	10	EC (13/5/16)	68,7	<1,2	<56	596	4,1	13
		HC (16/5/17)	55,6	<1,2	<56	450	3,9	4,7
	11	EC (16/12/16)	52,6	<1,2	<56	1215	5,1	13,9
		HC (23/5/17)	62,4	<1,2	<56	525	6	15
	12	EC (29/5/17)	98,9	<1,2	1535	318	2,5	3,7
		HC (7/7/16)	104,8	<1,2	1500	306	3	3,4
	13	EC (2/10/17)	119,4	1,26	<56	2168	3,8	9,4
		HC (6/11/17)	103	<1,2	<56	388	3,1	1
	14	EC (6/2/17)	25,2	<1,2	>4000	1250	4,4	1,8
		HC (2/11/17)	39,3	<1,2	>4000	581	3,3	1,6
	15	EC (22/6/16)	87	<1,2	<56	318	3,7	8,5
		HC (5/12/17)	68,3	<1,2	<56	317	3,4	3,7
	16	EC (15/6/17)	82	<1,2	<56	4000	4,9	11,3
		HC (5/1/18)	69,4	<1,2	<56	374	4,1	1,3
3	17	EC (8/7/16)	82,3	<1,2	<56	447	4,9	11,3
		HC (14/6/16)	85,1	2	<56	294	4,6	9,5
	18	EC (5/7/16)	58,9	<1,2	1945	207	3,3	<1
		HC (10/6/16)	41,9	<1,2	2585	157	4,4	1,9
	19	EC (3/8/16)	56,2	<1,2	1585	<200	3,5	2,8
		HC (21/6/16)	56,2	<1,2	<56	<200	2,6	0,5
	20	EC (7/7/16)	52,3	<1,2	<56	550	2,8	1,6
		HC (24/10/16°)	71,1	3,8	<56	1226	2,8	4,4
	21	EC (12/12/16)	37,8	<1,2	<56	815	3,4	4,9

	HC (2/5/17)	99,5	<1,2	<56	1040	2,9	3
22	EC (7/12/17)	90,4	<1,2	<56	262	2,6	0,8
	HC (23/1/17)	59,5	<1,2	<56	417	2,3	<0,3
23	(27/4/17) EC	60,6	<1,2	<56	<200	2,4	0,3
	(21/6/16) HC	50,5	<1,2	<56	1186	3,6	1,8
24	EC (14/9/17)	59,5	<1,2	<56	<200	5,1	2,4
	HC (21/12/16)	28,6	<1,2	<56	<200	4,7	1,1
25	EC (25/7/16)	83,3	<1,2	<56	415	5,3	4,2
	HC (1/12/16)	68,3	<1,2	<56	382	4,9	7,2
26	EC (23/1/17)	33,1	<1,2	<56	238	3,5	0,6
	HC (24/4/7)	54,6	<1,2	<56	406	3,8	1,3
27	EC (7/6/16)	70,4	<1,2	<56	431	4,1	8
	HC (27/6/17)	75,7	<1,2	<56	299	3,3	6,4
28	EC (15/5/27)	172,4	<1,2	<56	992	3,5	3
	HC (24/7/17)	132,6	<1,2	<56	<200	3,4	<0,3

4

Annexe 5 : Résultats des facteurs étudiés par patients EC et HC.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Contexte : L'activation des voies de la coagulation semble impliquée dans la physiopathologie des angioedèmes (AE) de toute cause. L'objectif de notre étude monocentrique prospective était de déterminer si l'activation différentielle des voies de la coagulation orienterait vers une étiologie mastocytaire ou bradykinique dans les AE isolés récurrents résistants aux antihistaminiques (AEI).

Matériels et méthodes : Les taux des facteurs tissulaire (FT), VII et XII activés (FVIIa, FXIIa), des D-Dimères (D-Di) et du fibrinogène ont été mesurés en crise (EC) et hors crise (HC) chez 4 groupes de patients : AE médiés par la bradykinine (AE-Bk), AE associés à une urticaire superficielle (AE-Mast), AEI, urticaire chronique sans AE (US).

Résultats : 28 patients (18 femmes), âgés de 19 à 76 ans étaient inclus, avec une prédominance masculine dans le groupe AEI. Les taux moyens des facteurs étudiés n'étaient pas significativement différents entre les groupes. Les taux moyens des FVIIa et FT n'étaient augmentés que dans le groupe AE-Bk. Le taux moyen de FXIIa n'était augmenté que dans les groupes AE-Mast et AEI.

Discussion : Ces données sont contradictoires avec la littérature, qui mettait en évidence une augmentation isolée des FVIIa et FT (voie extrinsèque) chez les patients urticariens chroniques versus une activation conjointe des voies extrinsèque et intrinsèque (FXIIa) chez les patients AE-Bk.

Conclusion : Le manque de puissance de notre étude ne permet pas de conclure à un profil de coagulation discriminant des AEI, qui semble néanmoins plus proche des AE-Mast, malgré une prédominance masculine inhabituelle. D'autres études sur de plus grands effectifs et avec une exploration plus fine de la coagulation sont nécessaires.

Mots-clés : Angioedèmes, histamine, bradykinine, coagulation, urticaire

Abstract

Background: Activation of the coagulation cascade could be involved in the pathomechanism of angioedema (AE). This prospective, monocentric study aimed to determine a distinctive profile of the coagulation cascade in mast-cell mediated versus bradykinin-mediated AE.

Materials and methods: Mean levels of tissue factor (TF), activated factor VII and XII (FVIIa, FXIIa), D-Dimer (D-Di) and fibrinogen were measured during a crisis (C) or remission (R) in 4 groups of patients: bradykinin-mediated AE (Bk-AE), AE associated with superficial urticaria (Mast-AE), idiopathic isolated AE (IAE), chronic urticaria without AE (CU).

Results: 28 patients (18 women), aged 19 to 76 years were included, with a male predominance only in the IAE group. Regarding mean levels of all factors, no significant difference could be found in the 4 groups. Mean levels of FVIIa and TF were increased only in the Bk-AE group. Mean levels of FXIIa were increased only in the Mast-AE and IAE groups. These data are contradictory with previously published data reporting isolated increase of FVIIa and TF (extrinsic pathway) in chronic urticaria patients versus activation of both the extrinsic and intrinsic (FXIIa) pathways in Bk-AE patients.

Conclusion: This study with poor effectiveness failed to establish a distinctive profile of IAE, which may be biologically close to Mast-AE despite an unusual male predominance. Further studies on a larger number of patients and with a more detailed exploration of the coagulation cascade are required.

Keywords: Angioedema, histamine, bradykinin, coagulation, urticaria